

Les Anomalies Hématologiques de la Maladie de Hurler

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 30 MARS 1973

PAR

Joël GAMAIN

né le 23 septembre 1948 à
Bouzincourt

Président du Jury : M. le Professeur MESSERSCHMITT
Juges : M. le Professeur PIETRI
: M. le Professeur PIUSSAN
: M. le Professeur MILHAUD

Les Anomalies Hématologiques de la Maladie de Hurler

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 30 MARS 1973

PAR

Joël GAMAIN

né le 23 septembre 1948 à
Bouzincourt

Président du Jury : M. le Professeur MESSERSCHMITT
Juges : M. le Professeur PIETRI
: M. le Professeur PIUSSAN
: M. le Professeur MILHAUD

Les Anomalies Hématologiques de la Maladie de Hurler

TOME

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État

PRÉSENTÉ ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 25 JANVIER 1973



PAR M. J. J. VAN DER WOUDE

et de la Maladie de Hurler
Diplôme d'État

Président de jury : M. J. J. VAN DER WOUDE
M. J. J. VAN DER WOUDE
M. J. J. VAN DER WOUDE
M. J. J. VAN DER WOUDE

A MES PARENTS

Je les remercie profondément de leur dévouement sans limite et de leur attention toujours inquiète qui me permettent de soir de mettre un terme à mes études médicales.

Je leur dédie ce travail en témoignage de toute ma reconnaissance et de toute mon affection.

A MA SOEUR et A MON FRERE

Très affectueusement.

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques MESSERSCHMITT
Professeur sans chaire d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef du Laboratoire d'Hématologie du C. H. U. d'Amiens

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider
notre jury de thèse.

Vous nous avez toujours manifesté une amicale sollicitude lors de notre stage dans votre laboratoire.

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et guidé
dans son élaboration.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond
respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Jacques PIETRI
Maître de conférences, agrégé de chirurgie Générale
Chirurgien des Hôpitaux.

Vous nous avez toujours manifesté une bienveillante
sollicitude, lors de notre travail en commun.

Nous garderons le souvenir admiratif de votre talent
chirurgical et de votre humanité inquiète dans l'approche du ma-
lade.

Que ce modeste travail soit le témoignage de notre
profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Charles Piussan
Maître de conférences, Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux.

Nous n'avons pas eu la chance de compter parmi vos élèves et regrettons beaucoup de n'avoir pu bénéficier de votre enseignement magistral.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Permettez-nous de vous témoigner notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Alain MILHAUD

Maître de Conférences,

Agrégé d'Anesthésie-Réanimation

Anesthésiologiste des Hôpitaux.

Chef du Département d'Anesthésie - Réanimation du C.H. U. d'Amiens.

Vous nous avez accueilli avec bienveillance dans
votre service hospitalier.

Vous contribuez grandement à notre formation dans
cette discipline exigeante et passionnante qu'est l'anesthésie-
réanimation.

Soyez assuré de notre dévouement et de notre attachement respectueux.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur M. BALEDENT

Monsieur le Professeur J. QUICHAUD

Monsieur le Professeur R. STOPPA

Monsieur le Professeur Agrégé E. ECHTER

Monsieur le Docteur G. TRINEZ

Au Professeur G. PERDU

Je n'oublierai jamais votre paternelle sollicitude à mon égard.

Au Professeur P. GALIBERT

Qu'il me soit permis de vous témoigner ma profonde admiration.

Au Professeur Agrégé J. DELCOUR

J'ai toujours admiré votre expérience, votre équilibre et votre sens de l'humour.

Au Docteur J. BLANCHARD

Qu'il sache toute notre gratitude. Votre dévouement en des heures dramatiques me permet d'avoir mon père auprès de moi ce soir.

Aux Docteurs J. P. CAPRON, C. DUCLAYE, P. GRUNEWALD et G. MONCHAUX

Je les remercie profondément de l'amicale sympathie qu'ils m'ont toujours manifestée. Leurs qualités professionnelles et intellectuelles seront toujours un exemple pour moi.

A Mesdames G. BERTOUX et C. LIBER

A Messieurs J. P. BERTOUX, J. F. FULLANA, B. GOUDOT, D. LEGARS,
F. LIBER, A. REMOND, et P. ROSAT

Votre amitié m'a toujours été précieuse.

A Mademoiselle D. CHIVRAC

Avec mon amicale tendresse.

A tous les membres de l'Internat du C. H. U. d'Amiens.

A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail.

PLAN

INTRODUCTION

I° PARTIE : GENERALITES

Chapitre I : Les Mucopolysaccharidoses

Chapitre II : La maladie de HURLER
(sans les anomalies hématologiques)

II° PARTIE : ETUDE DES ANOMALIES CYTOLOGIQUES DANS LE SANG ET LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES AU COURS DE LA MALADIE DE HURLER

Chapitre I : Littérature

Chapitre II : Observations personnelles

Chapitre III : Discussion

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La maladie de HURLER ou gargoylisme (terme proposé par ELLIS en raison de l'aspect dysmorphique du visage du malade rappelant celui des gargouilles des cathédrales) décrite depuis le début du siècle, a fait l'objet de multiples publications, s'attachant depuis 1938, à la description des anomalies hématologiques rencontrées dans cette affection.

Il nous a paru intéressant à propos de 6 observations récentes de rappeler les anomalies hématologiques décrites et d'effectuer une étude critique des données de la littérature.

Nous nous proposons après avoir replacé la maladie de HURLER dans le cadre des Mucopolysaccharidoses, et résumé ses principaux aspects cliniques, radiologiques et biochimiques, d'analyser les descriptions cytologiques proposées dans la littérature. L'iconographie présentée par les auteurs nous permettra d'en relever l'ambiguïté voire la confusion.

L'étude cytologique de nos observations nous autorisera à définir clairement les images pathologiques. Nous nous permettrons plus particulièrement d'insister sur les images originales médullaires et spléniques que nous avons rencontrées, rarement relevées dans la littérature.

1° PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I

- LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

A. GENERALITES ET CLASSIFICATION

B. BIOCHIMIE

1 - Rappel biochimique

2 - Localisation

3 - Intérêt diagnostique

4 - Histo-pathogénie

A / CLASSIFICATION

Les mucopolysaccharidoses constituent un groupe de maladies héréditaires qui se caractérisent par des anomalies du métabolisme des composés glucidiques à poids moléculaire élevé, de la matrice intracellulaire. Le premier type décrit fut le syndrome de Hurler. Par la suite, divers auteurs isolèrent d'autres syndromes génétiquement autonomes présentant entre eux de nombreuses analogies ainsi que des caractères cliniques et paracliniques particuliers.

La classification admise actuellement distingue 6 types de mucopolysaccharidoses dont nous préciserons schématiquement les signes cliniques.

Type I.

Il s'agit de la maladie de Hurler, de transmission récessive autosomique.

Apparaissant à l'âge de 3 ans, elle réalise un tableau clinique associant une dysmorphie caractéristique, un retard statural, des raideurs articulaires, de nombreuses dystrophies osseuses, une hépatosplénomégalie, une atteinte du développement psycho-moteur, des opacités cornéennes, une surdité, des signes hématologiques.

L'évolution se fait vers une détérioration physique et intellectuelle et la mort survient souvent avant la puberté.

Type II.

Ce type correspond à la maladie de Hunter. Il s'agit d'une forme récessive liée au sexe. Les déformations osseuses et la détérioration mentale sont moins sévères. L'évolution est plus lente. La surdité et l'atteinte cardiaque sont plus fréquentes. On ne décèle pas d'opacités cornéennes.

Type III.

Syndrome de Meyer et Sanfilippo ou oligophrénie polydystrophique.

L'hépatomégalie et l'atteinte intellectuelle sont ici dominantes alors que la dysmorphie et les signes osseux sont au second plan. Les fines opacités cornéennes sont inconstantes.

Type IV.

Maladie de Morquio qui s'inscrit dans le cadre des dysplasies spondylo-épiphyssaires.

Maladie à transmission récessive autosomique, elle se caractérise par des signes osseux, la présence de fines opacités cornéennes décelables à l'examen à la lampe à fente et par l'absence le plus souvent d'atteinte intellectuelle.

Type V.

Syndrome de Scheie.

Décrit en 1962 il représente une forme fruste de maladie de Hurler essentiellement marquée par des signes oculaires.

Type VI.

Syndrome de Maroteaux et Lamy ou nanisme polydystrophique.

Il se caractérise par un nanisme, des signes osseux, des opacités cornéennes, le psychisme est intact.

B / BIOCHIMIE

Ces dernières années cette classification a bénéficié de nombreux travaux qui ont permis de préciser les particularités biochimiques de ces syndromes.

Déjà en 1952, la découverte notamment d'une surcharge mucopolysaccharidique dans les tissus de sujets atteints de maladie de Hurler par BRANTE (10), puis la mise en évidence d'une élimination anormale de mucopolysaccharides acides dans les urines de ces malades (DORFMAN et LORINCZ en 1957) (28) constituèrent les premières études pour tenter de préciser le substratum biochimique de la maladie de Hurler et des affections voisines.

1/ Rappel biochimique

Il existe plusieurs variétés de mucopolysaccharides (M. P. S.) qui diffèrent par leur constitution chimique. L'unité de base de ces polymères est représentée par un disaccharide de l'union d'un acide uronique (sauf pour le ~~kérato~~ kératosulfate) et d'une N. acétyl-hexosamine. Sur cette unité de base se fixent parfois une ou plusieurs molécules d'acide sulfurique. Les hexosamines peuvent être soit la glucosamine, soit la galactosamine ; les acides hexuroniques sont essentiellement l'acide glycuronique et l'acide iduronique.

Composition des Unités de base des différents mucopolysaccharides.

	Acide hexuronique	Acétyl- hexosamine	Acide Sulfurique
Acide hyaluronique	glycuronique	glucosamine	/
Héparitine-sulfate	glycuronique (+ iduronique?)	glucosamine	+
Chondroïtine-sulfate			
A	glycuronique	galactosamine	+
B	iduronique	galactosamine	+
C	glycuronique	galactosamine	+
Kérato-sulfate	/	glucosamine +galactosamine)	+

Equivalences de terminologie. (Sc.S:Chondroïtine-sulfate)

Ch. S A = Ch 4.S.

Ch. S.B = Dermatan sulfate

Ch. S.C = Ch 6.S.

Heparitine-sulfate = Heparan

Les mucopolysaccharides sont unis à une protéine. Dans les complexes formés avec les chondroïtines-sulfates A et C, cette protéine contiendrait en quantité équivalente sérine, proline, acide glutamique et glycine ainsi que deux autres acides-aminés.

La liaison des chondroïtines-sulfates A et C et de l'héparitine sulfate s'effectue entre l'acide uronique et la sérine par l'intermédiaire de deux molécules de galactose et d'une xylose. Dans le kératosulfate, l'acétyl-galactosamine serait liée à la protéine ; du fucose a été retrouvé dans cette zone de liaison.

Les mucopolysaccharides sont synthétisés par les fibroblastes et les cellules qui en dérivent, tels que les chondrocytes.

2/Localisation

Les mucopolysaccharides rencontrés dans ces maladies métaboliques sont donc de divers types selon la nature de l'ose et des dérivés d'oses qui forment l'unité de base du polymère, et selon la présence de radicaux sulfuriques. On rencontre les MPS acides dans le tissu conjonctif normal, mais leur localisation prédominante varie selon le type. C'est ainsi que les MPS acides non sulfatés, type acide hyaluronique, sont trouvés au niveau de la synoviale. Les MPS acides sulfatés connaissent également des localisations particulières :

- chondroïtine sulfate A : cornée et cartilage,
- chondroïtine sulfate B : tissu conjonctif sauf cartilage, os et cornée,
- chondroïtine sulfate C : cartilage et tendons,
- héparitine sulfate : parois vasculaires,
- kérato-sulfate : cornée et cartilage.

3/ Intérêt diagnostique.

Dans les mucopolysaccharidoses, les MPS acides sont accumulés en excès dans les tissus. Ils peuvent être augmentés dans le sérum et sont éliminés en excès dans les urines. On admet que la concentration normale des MPS acides dans les urines ne doit pas dépasser 10 mg °/‰ chez l'enfant et 5 mg °/‰ chez l'adulte. L'appréciation quantitative et qualitative de l'excrétion urinaire anormale permet sur le plan pratique un diagnostic précis par le dosage et la séparation chromatographique, car chaque type de mucopolysaccharidose s'accompagne d'une excrétion anormale urinaire de MPS acides spécifiques.

4/ Histo-pathogénie.

L'examen anatomique des viscères a montré un envahissement par une substance de surcharge de nature mucopolysaccharidique. La surcharge des cellules nerveuses est constituée essentiellement de gangliosides dont l'analyse chromatographique a montré l'augmentation relative de mono-sialo-gangliosides mineurs (G5 et G6). Cette augmentation est également retrouvée dans d'autres maladies de surcharge (Niemann-Pick, idiotie amaurotique). L'étude microscopique des cellules hépatiques met en évidence de nombreuses vacuoles intra-cytoplasmiques arrondies, de taille variable, contenant une substance d'aspect granuleux et des inclusions de formes variées. Cette même étude microscopique révèle dans les cellules nerveuses la présence de corpuscules de un micron de diamètre, composés de bandes denses, transversales, corpuscules appelés "corps zébrés".

La découverte d'une surcharge de glucolipides dans certains organes amène à discuter la question des surcharges lipidiques dans la maladie de Hurler et les syndromes voisins. Cette surcharge en lipide complexe a été décrite dans la maladie de Hurler antérieurement à la découverte de la surcharge en mucopolysaccharide. Washington en 1945 donna le nom de "lipochondrodystrophie" à la maladie de Hurler ; de même

Brante (10) en 1952, lorsqu'il signale le premier la surcharge mucopolysaccharidique, fait état d'une lipidose. Cette lipidose, faite d'une surcharge en sphingomyéline et gangliosides a été confirmée par des travaux ultérieurs. En fait il semble que la surcharge en MPS et la surcharge lipidique ne frappent pas le même type cellulaire. Malgré le caractère essentiel de la surcharge en MPS il ne faut pas négliger cette surcharge lipidique peut-être déterminante dans le syndrome neuro-psychiatrique. La signification de cette double surcharge est difficilement explicable. L'existence de parentés structurales entre gangliosides et mucopolysaccharides, notamment les liaisons hexasaminidiques, est un élément à retenir. L'association entre syndrome de Hurler et leucodystrophie métachromatique, syndrome de Hurler et maladie de Tay-Sachs, a été observée.

Il est admis actuellement que le lysosome est impliqué dans la surcharge mucopolysaccharidique et partiellement dans certaines neurolipidoses. Certains auteurs ont même suggéré que le syndrome de HURLER était une maladie lysosomique qui provenait d'une carence du système enzymatique des lysosomes, entraînant l'accumulation de MPS incomplètement dégradés. En 1965 Danes et Bearn montrant que les fibroblastes cultivés à partir de malades atteints de syndrome de Hurler contiennent un nombre élevé de granules métachromatiques. En 1969 Dorfman et Matalon (27) démontrent que cette métachromasie était due à l'accumulation de grosses quantités de sulfate de dermatan dans les cellules. Actuellement de nombreux arguments font penser que la plupart des mucopolysaccharidoses se caractérisent par une déficience des phénomènes de dégradation, notamment du catabolisme du sulfate de dermatan et du sulfate d'héparan avec mise en réserve de produits de dégradation incomplète dans les lysosomes. Différentes études récentes ont même précisé les anomalies spécifiques des lysosomes : les maladies de Hurler et de Scheie sont ainsi liées à une diminution de l'activité de l'Iduronidase.

Elles nous permettent d'établir actuellement une classification des mucopolysaccharidoses reposant sur les caractères cliniques et génétiques et sur leurs particularités biochimiques. (tableau 1)

Ces études enzymatiques ont également l'intérêt de différencier les mucopolysaccharidoses d'enzymopathies voisines telles les mucolipidoses dont on peut distinguer 8 types.

1) Mucolipidose I

(Spranger-Weidemann)

2) Mucolipidose II

(Leroy-Opitz)

3) Mucolipidose III

(pseudo-polydystrophie)

4) Fucosidose

5) Mannosidose

6) Gangliosidose G. M1 généralisée

a) type I : landing

b) type II : Gonatas et Susuki

7) Sulfatidose avec mucopolysaccharidurie

(Austin-Thieffry)

8) Cérébrosidoses y compris la maladie de Gaucher.

Affection	Caractères cliniques	Particularités biochimiques	Hérédité
Mucopolysaccharidose I Syndrome de Hurler	: Arriération mentale profonde, : déformations du squelette : opacification de la cornée, : malformations somatiques graves: : gangliosides cérébraux. Absence : de l' α -L-iduronidase.	: Sulfate de dermatan et d'héparan : dans l'urine et les tissus; : sulfate de dermatan dans les : fibroblastes. Augmentation des : gangliosides cérébraux. Absence : de l' α -L-iduronidase.	: Autosomique, : récessive
Mucopolysaccharidose II Syndrome de Hunter	: Arriération mentale modérée, : déformations marquées du : squelette, pas d'opacification : de la cornée, surdité précoce, : malformations somatiques : graves.	: Sulfate de dermatan et d'héparan : dans l'urine et les tissus; : sulfate de dermatan dans les : fibroblastes. Augmentation des : gangliosides cérébraux.	: Mée au : chromosome X, : récessive
Mucopolysaccharidose III Syndrome de Sanfilippo A	: Arriération mentale profonde, : déformations modérées du : squelette, opacification : (douteuse) de la cornée	: Sulfate d'héparan dans l'urine : et les tissus. Diminution de la : sulfamidase (?)	: Autosomique, : récessive
Syndrome de Sanfilippo B	: Arriération mentale profonde, : déformations modérées du : squelette, opacification : (douteuse) de la cornée.	: Absence de l' α -N-acétyl- : hexosaminidase	: Autosomique, : récessive
Mucopolysaccharidose IV	: Déformation marquée du squelette: : dysplasie spondylo-épiphysaire : grave, pas d'arriération : mentale, opacification éven- : tuelle de la cornée.	: Sulfate d'héparan et sulfate de : 4-6 chondroïtine dans l'urine	: Autosomique, : récessive
Mucopolysaccharidose V Syndrome de Scheie	: Déformation modérée du squelette: : pas d'arriération mentale, : opacification marquée de la : cornée.	: Sulfate de dermatan dans l'urine: : Absence de l' α -L-iduronidase	: Autosomique, : récessive
Mucopolysaccharidose VI Syndrome de Maroteaux-Lamy	: Déformation marquée du squelette: : opacifications cornéennes : franches. Pas d'arriération mentale	: Sulfate de dermatan dans l'urine: : Absence de l' α -L-iduronidase	: Autosomique, : récessive

CHAPITRE II

- LA MALADIE DE HURLER (SANS LES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES)

1 - Etude clinique

2 - Etude radiologique

3 - Etude biochimique

LA MALADIE DE HURLER

Après les observations partielles de John Thompson en 1900 et de Berkhan en 1907, c'est Charles Hunter (46) en 1917 qui rapporte la première observation indiscutable dans laquelle il décrit complètement le syndrome dysmorphique et note le caractère familial de l'affection.

En 1919 Gertrud Hurler (47), à propos de deux cas, insiste sur deux signes fondamentaux : l'arriération mentale et l'opacification de la cornée, signes qui seront commentés peu après par Pfaundler.

Par la suite diverses étapes ont contribué à la connaissance de cette affection, Tuthil en 1934 publiant ses résultats après autopsie des cas de Hurler, ouvre l'ère anatomo-pathologique et pose le problème de l'origine métabolique de la maladie. Alder (1 et 2) Reilly (93) puis Gasser (36) et Buhot mettent en évidence les anomalies hématologiques spécifiques des mucopolysaccharidoses. NJA en 1946 envisage la distinction de deux types de gargoylisme cliniquement et génétiquement différents. Enfin Ullrich, Wiedeman (102) puis Brawn et Dorfman précisent le syndrome biologique.

La maladie Hurler, de transmission autosomique récessive sur le plan génétique, paraît une affection aux critères cliniques et paracliniques bien définis dont nous allons rappeler les signes essentiels à l'exclusion des anomalies hématologiques.

1/ Etude clinique

Elle est découverte habituellement vers la seconde année de la vie. L'attention est alors attirée par la cyphose lombaire, la laideur du visage ou l'insuffisance du développement psycho-moteur.

L'examen révèle des modifications cranio-faciales le plus souvent frappantes, rarement mineures telle une scaphocéphalie ou des traits du visage lourds. L'aspect dysmorphique en s'accroissant associera un nez

ensellé, des narines larges, des oreilles et des lèvres épaisses, des cheveux hirsutes, une langue volumineuse. Le profil de la partie supérieure du visage est concave. Le tronc est court, déformé par une cyphose dorsale basse ou lombaire. La hernie ombilicale est plus fréquente que les hernies inguinales. Les membres sont trapus, leur fonction articulaire est limitée (limitation d'abduction des épaules et des hanches, d'extension des coudes, hanches et genoux). Les mains massives présentent des doigts fléchis en griffe irréductible.

La palpation abdominale met en évidence une augmentation de volume du foie et de la rate. La splénomégalie est cependant inconstante, surtout en début d'évolution. L'auscultation cardiaque révèle parfois un souffle systolique apexien ou un souffle diastolique de la base. L'E.C.G. peut montrer des signes de surcharge droite ou gauche.

Le retard statural absent au début de l'évolution sera marqué progressivement. La taille définitive ne dépasse pas 1m40. Le développement psycho-moteur, normal les premières années, s'arrête progressivement et se développe alors une véritable dégradation mentale. Parfois l'évolution est plus précoce.

L'examen ophtalmologique révèle la présence de fines opacités cornéennes, affirmée avec certitude par l'examen à lampe à fente. L'acuité visuelle est diminuée. L'examen audiométrique révèle une surdité de type mixte, de transmission et de perception.

L'évolution se fait vers la mort peu avant la puberté.

2/ Etude radiologique .

Les signes radiologiques peuvent demeurer discrets mais ils sont en général caractéristiques, notamment au membre supérieur où ils prédominent.

a) Os longs : - la diaphyse est élargie, trapue. La limite de la métaphyse présente une légère obliquité (notamment extrémité inférieure du radius et du cubitus). Les épiphyses ont un développement insuffisant. On note un retard d'ossification, la présence tardive de points d'ossification parfois fragmentés.

b) Mains : - Les métacarpiens ont perdu leur modelage normal. Leur aspect est celui d'un pain de sucre. L'extrémité proximale est conique ou effilée. Les phalanges trapues ont souvent un aspect trapézoïde.

c) Rachis : - on observe souvent l'aplasie antérieure d'un ou de quelques corps vertébraux, (notamment la dernière vertèbre dorsale ou les deux premières vertèbres lombaires). Sur l'incidence de profil elle réalise un aspect dit en "éperon" ou en "chaussure".

d) Arche costale : - Les arcs costaux dans leur segment postérieur et axillaire sont élargis en "palette" ou en "rame".

e) Crâne : - On note une augmentation de volume. La scaphocéphalie est souvent due à la fermeture prématurée de la suture sagittale. Un aspect de brachycéphalie voire de turricéphalie peut être observé. La selle turcique est profonde et allongée. Les apophyses clinoides présentent un développement excessif. Le maxillaire inférieur est large, l'éruption dentaire est retardée.

3/ Etude biochimique

L'étude biochimique a été largement envisagée dans le chapitre général sur les mucopolysaccharidoses. Le syndrome de Hurler présente les particularités biochimiques suivantes:

- Chondroïtine sulfate B et Héparitine sulfate dans l'urine et les tissus.
- Chondroïtine sulfate B dans les fibroblastes.
- Augmentation des gangliosides cérébraux.
- Absence de l'α L iduronidase.

Aucun traitement efficace n'est connu actuellement.

2° PARTIE : ETUDE DES ANOMALIES CYTOLOGIQUES

DANS LE SANG ET LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

AU COURS DE LA MALADIE DE HURLER.

CHAPITRE I

- LITTERATURE

A/DESCRIPTION

1 - Anomalie d'Alder

2 - Cellule de Gasser

3 - Cellule de Buhot

B/FREQUENCE ET REPARTITION DES ANOMALIES AU COURS DE LA MALADIE DE HURLER

C/ANOMALIES HEMATOLOGIQUES DANS LES AUTRES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Trois types d'anomalies hématologiques ont été décrits .
dans la maladie de Hurler.

1/ L'anomalie d'Alder trouvée dans le sang et parfois dans
la moelle osseuse.

2/ La cellule de Gasser trouvée dans le sang et la moelle
osseuse.

3/ La cellule de Buhot notée dans la moelle osseuse.
Aucune anomalie n'a été décrite au niveau de la rate.

Elles représentent des manifestations de surcharge comme
pour d'autres cellules atteintes de l'organisme. Elles n'entraînent
pas de trouble de l'hématopoïèse, pas de cytopénie ni trouble de l'hé-
mostase.

ANOMALIE D'ALDER

a/ Description cytologique.

En 1938 Alder (1) décrit "d'étranges transformations de granulations des leucocytes" chez deux enfants atteints de gargoylisme. Les particularités morphologiques étaient les suivantes.

"Neutrophiles à granulations grossières, sombres tirant sur le rouge, beaucoup plus épaisses qu'elles n'auraient dû l'être, granulations toxiques. Le noyau jeune, quelque peu inhomogène est recouvert par les granulations. Eosinophiles de taille normale, dont le noyau était normal, granulation bleu-vert, semblable à des promyélocytes non muris de la moelle osseuse. Basophiles difficiles à reconnaître des eosinophiles. Erythrocytes non modifiés. Dans la moelle osseuse les mêmes granulations grossières sont retrouvées dans la lignée granulocytaire".

En 1941 Reilly (93) retrouve les mêmes anomalies dans 4 cas sur 8 de gargoylisme. "Elles ne sont notées que dans les éléments de la lignée blanche, et beaucoup plus fréquemment dans les polynucléaires que dans les lymphocytes et les monocytes. Ces granulations sont plus grandes que celles normalement présentes dans ces cellules; plus nombreuses et prennent une teinte plus sombre à la coloration au Giemsa. Le cytoplasme semble oedematié, et quelquefois une ou deux vacuoles sont vues, suggérant une phagocytose. 90 % des polynucléaires ont un noyau trilobé. Quelquefois on note la présence de cellules immatures. De telles anomalies sont trouvées dans la moelle osseuse et dans la rate (un cas sur 8)."

Les observations ultérieures confirmèrent ces deux descriptions fondamentales. Indifféremment on donna pour nom à ces anomalies : granulations de Alder ou granulations de Alder - Reilly.

On peut déjà remarquer que Alder et Reilly décrivirent les deux formes cytologiques d'anomalies de Alder ; la première atteignant la seule lignée granulocytaire, la seconde touchant polynucléaires lymphocytes et monocytes.

On distingue actuellement :

- une forme dite complète de l'anomalie.

Les granulations sont présentes au niveau des trois types de polynucléaires, des lymphocytes et des monocytes.

- des formes incomplètes qu'Undritz (104) le premier différencia.

- . la forme incomplète granulocytaire
- . la forme incomplète lymphocytaire
- . la forme incomplète monocyttaire.

Les formes incomplètes paraissent être les plus fréquentes.

b/ Histochimie.

Les granulations de Alder sont souvent considérées comme une substance de dépôt analogue aux inclusions cellulaires du gargoylisme. Cependant rien ne permet à présent d'identifier complètement les inclusions tissulaires aux granulations des leucocytes. Elles possèdent néanmoins quelques caractères cytochimiques communs.

Les granulations de Alder sont hydro et alcool-solubles (ce qui explique leur disparition au cours de certaines fixations ou colorations). Elles sont colorables.

- en rouge par le P. A. S.
- en rose par le carmin de Best (93)
- en rouge violacé par le bleu de toluidine (104).

Elles sont peroxydases positives (105).

Des études cytochimiques plus poussées ont abouti à des conclusions contradictoires. C'est ainsi que Lindsay et Reilly (64) ont proposé une structure glyco ou mucoproteique ; Laves a postulé la présence d'A. R. N., d'acide hyaluronique et de protéines ; Kosenow et Wiedeman (54) ont conclu à l'existence de constituants lipidiques. Après colorations histochimiques Mauri et Soldati (77) estiment que la substance qui les compose a une structure chimique complexe associant des protéines, des composés polysaccharidiques dont un très soluble, un mucopolysaccharide acide et du glycogène.

c/ Diagnostic différentiel.

Ce diagnostic se pose que très rarement.

Il importera cependant de distinguer les granulations de Alder de trois affections.

- Granulations toxiques.

Les granulations sont plus fines. On note la présence de signes de dégénérescence cellulaire : vacuolisation, basophilie du cytoplasme, noyau de structure plus grossière. Le contexte pathologique toxi-infectieux est ici évocateur.

- Anomalie de May-Hegglin.

Cette anomalie constitutionnelle se caractérise par la présence de corps de Doehle. Ils revêtent l'aspect de zones basophiles limitées comme enclavées dans un cytoplasme d'aspect normal. Ils sont visibles dans tous les granulocytes. Cette anomalie va parfois de pair avec la formation de plaquettes géantes.

- Maladie de Chediak - Steinbrinck - Higashi.

On note une augmentation de volume des granulations spécifiques des polynucléaires (4 à 6 μ).

Dans les lymphocytes, est retrouvée la présence de une ou deux granulations azurophiles de 1 à 2 μ . Dans la moelle osseuse, les cellules des séries granulocytaires présentent des anomalies dans le nombre, la taille et la maturation des granulations, anomalies aboutissant à celles du sang périphérique. Cette affection est une maladie familiale caractérisée par des adénopathies, une hépatosplénomégalie, une albuminurie, une évolution rapidement fatale chez les jeunes.

d /Signification pathologique.

La signification pathologique de cette anomalie semble être nulle. Elle est dépourvue de tout retentissement fonctionnel. Les mouvements amiboïdes des polynucléaires observés par microscopie en contraste de phase sont normaux. La résistance aux infections n'est pas amoindrie. Les observations récentes ne comportent pas d'étude fonctionnelle approfondie, en particulier il n'a pas été pratiqué de N. B. T. test (Nitro Blue Tetrazolium).

CELLULE de GASSER

En 1950 Gasser (36) décrit "un mélange unique de différents organites qui sont soit de fines granules basophiles, soit de grosses granules de un à plusieurs microns. Ces granules étonnants sont trouvés dans les lymphocytes. Ces granulations sont faciles à différencier des granulations azurophiles car elles sont basophiles, sombres, d'une grandeur différente, entourées d'un grand espace clair. La moitié des lymphocytes contiennent ces granulations. Dans la moelle osseuse on retrouve de semblables modifications chez les lymphocytes sans aucune altération des éléments des 3 lignées".

Ursula Mittwoch (80) en 1959 rapportant six observations de gar-

goylisme, note la présence d'inclusions cytoplasmiques anormales dans les lymphocytes du sang périphérique de ces sujets. Dans 4 observations ces granulations semblent être entourées par des vacuoles, et très facilement différenciées des granulations azurophiles. La proportion de lymphocytes anormaux varie de 8 à 40 %. Ces granulations semblent s'identifier à celles décrites par Gasser. Dans 2 autres observations les colorations au M. G. G. ne montrent pas de granulations anormales, mais 20 à 30 % de lymphocytes apparaissent contenir des vacuoles très bien définies à la périphérie du noyau.

Les images présentées par U. Mittwoch sont indiscutables. Ces granulations pathologiques sont différentes de l'anomalie d'Alder, dans sa forme incomplète Lymphocytaire. D'ailleurs dans ces observations Mittwoch ne retrouve pas d'anomalie d'Alder.

En 1958 Griffiths et Findlay (42) décrivent dans la moelle osseuse de 2 malades, après coloration au M. G. G. le type d'inclusions décrit par Gasser. Il s trouvent en effet, mais dans un grand nombre de cellules qu'ils interprètent comme des histiocytes, de nombreuses granulations foncées, pourpres, de taille variable de un à deux microns de diamètre.

En 1959 Lamy Nezelof et Royer (59) décrivent également dans des cellules présentant les caractères habituels des histiocytes de la moelle, des inclusions identiques. Ils notent dans le cytoplasme de ces cellules, "un grand nombre de granulations arrondies, volumineuses, teintées fortement en violet noir par les colorants panoptiques. Il arrive que ces grains fortement basophiles couvrent et cachent entièrement le noyau".

Ces auteurs observent la présence de grains identiques en dehors des cellules qu'ils interprètent comme un éclatement de ces cellules au moment de l'étalement.

Actuellement les auteurs décrivent donc sous le nom de cellules de Gasser deux anomalies dont la distinction repose sur le type cellulaire.

- un lymphocyte du sang contenant les granulations pathologiques dont la cytologie a été précisée par Mittwoch.
- un histiocyte médullaire aux granulations anormales identiques aux précédentes.

La plupart des auteurs confondent ces deux types et proposent indifféremment l'une ou l'autre pour cellule de Gasser sans qu'une iconographie ne nous permette d'en définir la nature exacte et sans qu'il soit précisé si cette anomalie est trouvée dans le sang ou dans la moelle osseuse.

La signification pathologique de ces granulations comme leur nature chimique ne sont pas élucidées. Il semble d'ailleurs que la plupart des colorations histo-chimiques ne plaident pas en faveur d'une constitution mucopolysaccharidique malgré la métachromasie au Bleu de toluidine (39).

CELLULE DE BUHOT

La troisième anomalie décrite dans la maladie de Hurler est représentée par la cellule de Buhot. La première description est celle de Royer (96). Il proposa de les désigner sous le nom de "cellules de Buhot" en hommage à l'hématologiste Sylvain Buhot qui le premier les remarqua sans publier ses observations.

Son siège est essentiellement intramédullaire. Il s'agit d'un élément de taille volumineuse, d'aspect plasmocytaire par sa forme ovoïde,

au noyau excentré, dont la chromatine est disposée en mottes et dont le cytoplasme renferme 6 à 15 vacuoles de 1 à 3 microns de diamètre contenant des dépôts anormaux colorés en violet ou rouge foncé au MGG et de forme variable : grains, bâtonnets, virgules ou anneaux.

Les descriptions ultérieures de Griffiths et Findlay (62) qui mentionnaient l'existence de "cellules extraordinaires", puis celles de Lamy, Nézelof et Royer (59) confirmèrent l'aspect cyto- logique de ces éléments. Ces derniers auteurs en 1959 identifient formellement ces cellules comme des plasmocytes. Ils décrivent ainsi les inclusions ; "Dans les nombreuses vacuoles dont est creusé le cytoplasme de ces plasmocytes, nous avons noté la présence de dépôts anormaux, nettement colorés en rouge foncé, et, dont la forme variable est tantôt celle d'un grain, tantôt celle d'un bâtonnet, d'une virgule, d'un chaton de bague ou d'un anneau".

La nature chimique de ces éléments est difficile à établir. Les colorations histochimiques ne plaident pas en faveur d'une nature mucopolysaccharidique. En effet ces granulations n'ont pas pris les colorants de type Hotchkiss - Mac Manus et les tentatives de coloration par la méthode de Schiff qui utilise l'acide périodique ont donné un résultat négatif alors que les mucopolysaccharides auraient dû être colorés avec cette technique (59)

L'étude analytique de ces diverses anomalies cytologiques sanguines nous permet de distinguer à la lumière des descriptions fondamentales et de l'iconographie présentée, 3 types d'anomalies.

1) Anomalie d'Alder, de description indiscutable, surtout retrouvée dans le sang périphérique, et rarement dans la moelle osseuse.

2) Cellule de Gasser dont il faut distinguer deux types que nous appellerons :

a) Cellule de "Gasser-Mittwoch"

lymphocyte à inclusions pathologiques retrouvé dans le sang

b) Cellule de "Gasser, Griffiths et Findlay"

Cellule histiocytaire de la moelle osseuse présentant le même type d'inclusions cytoplasmiques que la cellule de Gasser-Mittwoch.

On peut admettre que la présence de grains isolés décrits par Lamy, Royer et Nezelof correspond à des granulations de cellules de Gasser médullaires, libérées par le traumatisme de l'étalement.

3) Cellule de Buhot

Trouvée dans la moelle osseuse.

FREQUENCE ET REPARTITION DES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES DANS LA MALADIE DE HURLER

Anomalie d'Alder

Les nombreuses observations de maladie de Hurler font état de la rareté de l'anomalie d'Alder. Reilly et Lindsay (64) affirment l'avoir vu dans la moitié de leurs 12 cas. Ulrich (102) à propos de 80 observations de gargoylisme et Mac Kusik (66) ne l'ont jamais trouvé malgré une recherche attentive. Les revues de la littérature mondiale publiées à ce jour font état de pourcentages très variables.

En 1958 Lamy et Maroteaux (57) relèvent la présence de 25 cas d'anomalie de Alder sur 52 observations. La date d'apparition de l'anomalie au cours de l'évolution est très variable. Dans les observations d'Alder et Lindsay elle précédait les anomalies osseuses. Pour d'autres auteurs l'anomalie d'Alder apparait plus tardivement parfois sous une forme incomplète puis complète par la suite. Il faut noter que le pourcentage des éléments sanguins présentant les inclusions est rarement donné par les auteurs, ou lorsqu'il est publié très variable (de 1 % à 25 %).

La présence donc de l'anomalie d'Alder doit être considérée comme un élément intéressant du diagnostic. Dans les formes d'apparition précoce, on voit souvent se constituer progressivement le syndrome clinique complet.

Cependant la rareté de l'anomalie ou la variabilité des signes cliniques d'accompagnement lorsqu'elle est présente, ne permet pas d'accorder à l'anomalie d'Alder une signification particulière pour le diagnostic ou le pronostic.

Cellule de Gasser

Dans les observations récentes la présence de cellules de Gasser a été plus fréquemment rapportée par les auteurs. Dans la plupart des cas il n'est pas précisé s'il s'agit de lymphocyte chargé de granulations ou de l'histiocyte médullaire. Il paraît difficile d'en établir la fréquence exacte et les corrélations hémato-chimiques.

Cellule de Buhot

Il est difficile d'accorder une signification particulière à la cellule de Buhot. Les nombreuses observations initiales n'ont pas signalé sa présence. Seuls les cas rapportés depuis 1959 signalent l'anomalie cytologique médullaire. Mais les études histo-chimiques et génétiques n'ont pas contribué à l'explication histo-pathogénique de l'anomalie. Il ne semble pas exister de rapport entre sa présence et la gravité de l'affection.

ANOMALIES HEMATOLOGIQUES et MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Des anomalies hématologiques semblables ont été décrites, en dehors de la maladie de Hurler, dans d'autres types de mucopolysaccharidoses.

En 1968 Sagnet (97) dans ses "commentaires sur les mucopolysaccharidoses", retrouve dans la littérature la présence d'anomalies hématologiques dans les types II et III. Les types IV, V et VI qui ne comportaient que quelques rares observations à l'époque ne révèlent pas de syndrome hématologique. Par la suite d'autres auteurs en signalèrent la présence dans le syndrome de Morquio.

Grenet (40) à propos d'une observation de syndrome de San Filippo trouve dans le sang et la moelle osseuse (M.O) "les cellules décrites par Mittwoch et Gasser". Il note également dans la M.O la présence de cellules plasmocytaires ayant les mêmes anomalies cytoplasmiques et tous les caractères de la cellule de Buhot et de vastes cellules réticulaires à cytoplasme bourré de grosses inclusions basophiles très sombres, certaines semblant à l'intérieur des vacuoles" ; description se superposant à celle de la cellule de Gasser dans sa forme histiocyttaire.

Burdea et coll. (13) rapportent à propos d'une observation de maladie de San Filippo le syndrome hématologique : présence de cellules de Gasser (type Mittwoch) dans le sang, et de cellules de Buhot dans la moelle osseuse.

De très rares cas de syndrome de Morquio ont présenté des anomalies hématologiques. Exclusivement sont notées l'anomalie d'Alder et la cellule de Mittwoch. Robins (94) les note 4 fois sur 17 : Matsianotis (76) 2 fois (uniquement anomalie d'Alder dans un pourcentage de 8 à 10 %);

Mac Kusik ne trouve d'anomalie d'Alder que chez quelques malades
De très nombreux cas revus par Maroteaux (74) ne s'accompagnent
d'aucun trouble hématologique.

Aucune anomalie hématologique n'a été signalée dans le syndrome de Scheie et le syndrome de Maroteaux et Lamy.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nos observations concernent six cas de maladie de Hurler. Nous possédons les observations complètes des deux premiers cas dont les données cliniques, radiologiques et biologiques sont résumées dans le tableau n° 2. Pour ces deux observations nous effectuons une étude du sang, de la moelle osseuse et de la rate par ponction et coloration au May-Grunwald-Giemsa (M. G. G.).

Les 4 observations suivantes ne comportent que des données hématologiques. Les lames nous ont été obligamment prêtées par Monsieur le Professeur Agrégé A. Belkhodja de la Clinique hématologique d'Alger (Pr Colonna). Ces observations comportent une étude du sang et de moelle osseuse.

Nous rapportons d'abord les données cliniques et paracliniques des 2 premiers cas puis nous analyserons les anomalies cytologiques rencontrées dans les 6 observations.

Nous entendrons :

- par anomalie d'Alder et cellule de Buhot celles mêmes des auteurs.
- et par cellule de Gasser celle décrite par Griffiths et Findlay.

TABLEAU 2

		Observation n° 1 M... Antonio	Observation n° 2 M... Boualem
	Age	10	13
	poids	18,900	19,400
	taille	1,06 m	1,01 m
	périmètre crânien	0,56 m	0,54 m
Clinique	Aspect dysmorphique (nez, narines, oreilles, menton)	typique	typique
	. Cou court	+	+
	. Thorax globuleux	+	+
	. Cyphose dorso-lombaire	+	+
	. Hépatomégalie °	+	+
	. Splénomégalie	+	+
	. Hernie ombilicale	+	+
	. Souffle systolique de pointe	+	+
	. Membres trapus limitation de mouvements	+	+
	. Retard psycho-moteur	+	+
	. Opacités cornéennes	0	+
	E. E. G.	tracé immature	tracé immature
Radiologie	. Os longs	aspects typiques	aspects typiques
	. Mains	"	"
	. Rachis	"	"
	. Gril costal	"	"
	. Crâne	"	"
Biochimie	MPS	31 mg/24h	11,5 mg/24h
Enquête	. Eléments familiaux	0	0
	. Eléments génétiques	0	0

OBSERVATION N° 1

1/Sang

Aucune anomalie d'Alder n'a été vue.

2/Moelle osseuse

On trouve trois type de cellules pathologiques

- cellule de Gasser correspondant à la description de Griffiths et Findlay.
- cellule de Buhot typique.
- cellule de type plasmocytaire comportant de multiples inclusions parfois centrées dans les espaces vacuolés.

On note également la présence de multiples granulations isolées.

3/ Rate

L'étalement de ponction splénique chez cet enfant présentant une splénomégalie importante, montre quelques cellules de Gasser et de très nombreuses granulations constituant presque l'essentiel de l'étalement. La morphologie de ces granulations colorées en pourpre par le MGG est variable.

- grains plus ou moins régulièrement arrondis, de taille inférieure ou au plus égale à celle des granulations des polynucléaires basophiles
- filaments minces rectilignes ou flexueux.
- formations sphériques en cocarde avec une zone périphérique colorée, entourant une masse hyaline contenant une granulation colorée excentrique.

OBSERVATION N° 2

1/Sang

Les granulations d'Alder ont été vues dans quelques rares polynucléaires, et lymphocytes. Il s'agit donc d'une forme complète d'anomalie d'Alder.

2/Moelle osseuse

Deux types de cellules sont rencontrées.

- Cellule de Gasser.
- Quelques rares cellules de Buhot.

On relève également la présence de très nombreuses granulations isolées extra-cellulaires.

3/Rate

L'étalement de ponction splénique montre quelques cellules de Gasser et de très nombreuses granulations identiques à celles notées dans l'observation précédente.

OBSERVATION N° 3

1/Sang

On note la présence de granulations dans un lymphocyte.

Cette image peut évoquer une anomalie d'Alder. Mais les granulations semblent contenues dans une inclusion, ce qui les rapprocherait des aspects décrits par U. Mittwoch.

2/Moelle osseuse

Seules les cellules de Gasser ont été notées.

Aucune cellule de Buhot n'a été mise en évidence.

Nous n'avons pas trouvé de granulations extra-cellulaires.

OBSERVATION N° 4

1/ Sang

Comme dans l'observation précédente on note la présence de granulations dans les lymphocytes dont la description peut évoquer la cellule de Mittwoch. On voit quelques éléments monocytaires plus grands contenant les mêmes granulations.

2/ Moelle osseuse

On trouve des cellules qui rappellent à la fois la cellule de Gasser et la cellule de Buhot. Elles ont en effet un noyau excentrique et un cytoplasme assez basophile qui leur donnent une allure vaguement plasmocytaire. Mais le noyau a une structure réticulaire plus fine, plutôt histiocytaire et les granulations punctiformes, foncées, fines ne paraissent généralement pas contenues dans une vacuole.

OBSERVATION N° 51/Sang

On a trouvé des anomalies dans des éléments d'allure plutôt monocytaire que lymphocytaire.

2/Moelle osseuse

Quelques cellules de Gasser sont trouvées au milieu d'un feutrage de granulations extra-cellulaires isolées.

OBSERVATION N° 6

1/Sang

Aucune anomalie n'a été vue.

2/Moelle osseuse

On note la présence de cellules de Gasser entières ou fragmentées.

Le tableau n° 3 résume l'ensemble des données hématologiques des 6 observations. (voir tableau page suivante).

Comme on peut le constater le syndrome complet associant les trois anomalies est retrouvé dans deux cas. Peu d'observations de la littérature font état d'une telle richesse du syndrome hématologique. Poulet (89) est l'un des rares auteurs à le signaler à propos de trois observations.

L'association anomalie d'Alder et cellule de Gasser est trouvée dans deux observations. On ne note qu'une seule fois l'association cellule de Gasser et cellule de Buhot.

Par contre les anomalies isolées sont rares. On ne trouve qu'une fois l'anomalie de Gasser seule.

La cellule de Buhot comme l'anomalie d'Alder isolées ne sont pas observées ce qui étonne, notamment pour l'anomalie d'Alder, car les 80 premières observations de la littérature mondiale ne relatent que la seule présence des granulations d'Alder-Reilly. Cette simple constatation impose d'autant plus une recherche attentive et rigoureuse car il est fort probable que de nombreuses anomalies sont passées inaperçues par manque de méthode. Cela est particulièrement vrai pour les cellules de Gasser et Buhot qu'il faut rechercher, de par leur rareté, avec patience au niveau médullaire.

Nous n'avons d'autre part noté aucune anomalie d'Alder au niveau médullaire (tableau 4).

Il nous a parfois été difficile de différencier l'anomalie d'Alder de la cellule de Mittwoch.

TABLEAU 3

Observations	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6
Anomalie d'Alder (sang)	0	+	+(?) ou Mittwoch	+(?)ou Mittwoch	+	0
Cellule de Gasser (moelle osseuse)	+	+	+	+	+	+
Cellule de Buhot (moelle osseuse)	+	+	0	+	0	0
Granulations (moelle osseuse)	+	+	0	+	+	+
Cellule plasmocy- taire (M. O.)	+		+ Gasser ou Buhot			

Anomalie de Alder (Tableau 4)

Observations	N° 1	N° 2	N°3	N°4	N°5	N°6
Polynucléaires	0	+	0	0	0	0
Lymphocyte	0	+	+ (ou cellule de Mitt- woch)	+ (ou cellule de Mitt- woch)	+	0
Monocyte	0	0	0	+	+	0
Moelle osseuse	0	0	0	0	0	0

OBSERVATION N°1

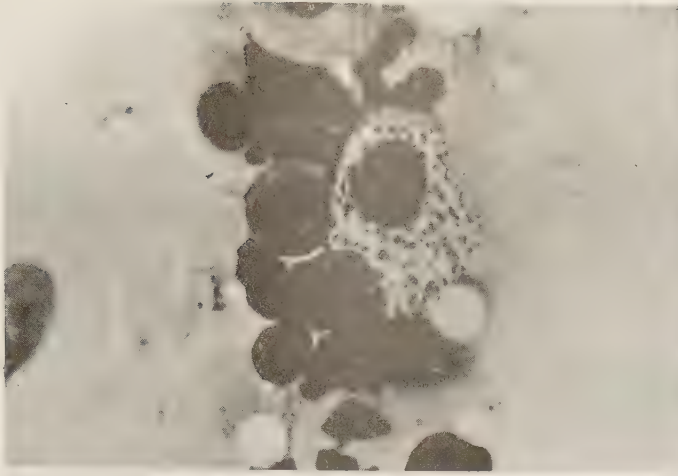


Photo 1 : Cellule de Gasser, granulations peu nombreuses sur un fond clair

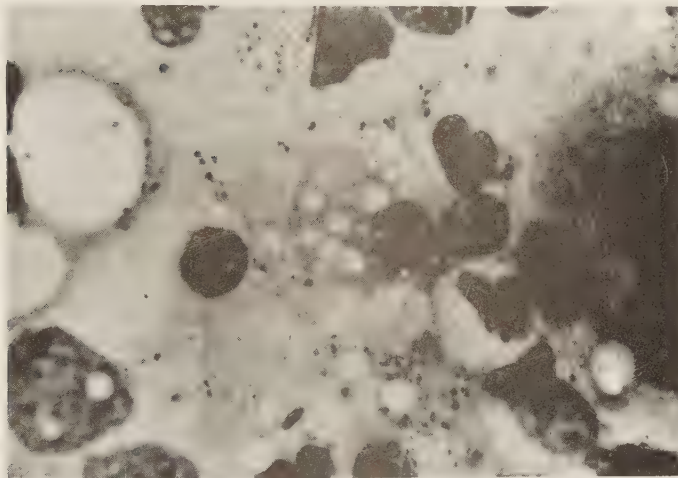


Photo 2 : Cellule de Buhot ; aspect caractéristique avec des granulations en arceau dans une inclusion claire.

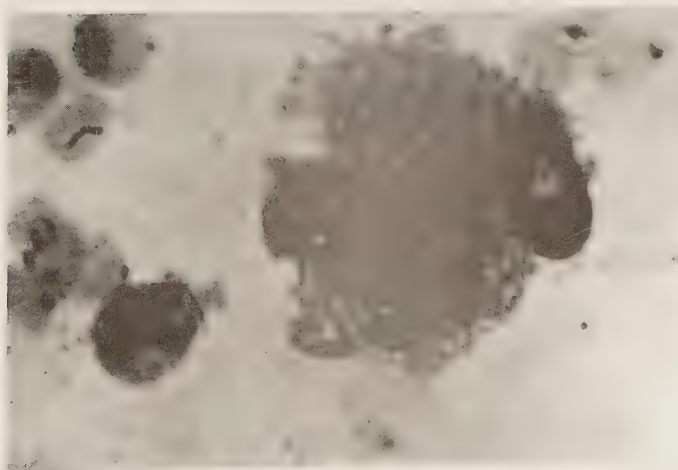


Photo 3 : Grande cellule binuclée avec de nombreuses petites inclusions claires contenant une ou plusieurs granulations. Une grosse inclusion

OBSERVATION N°1

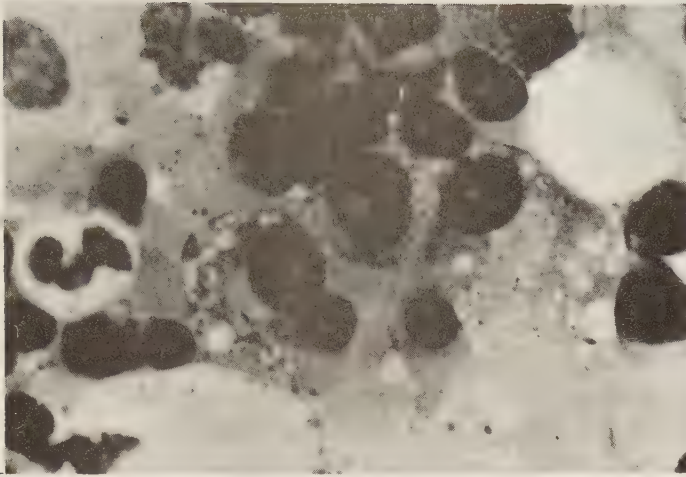


Photo 4 : Cellule de Buhot. Cellule plasmocytaire contenant des¹ inclusions claires sans granulations.

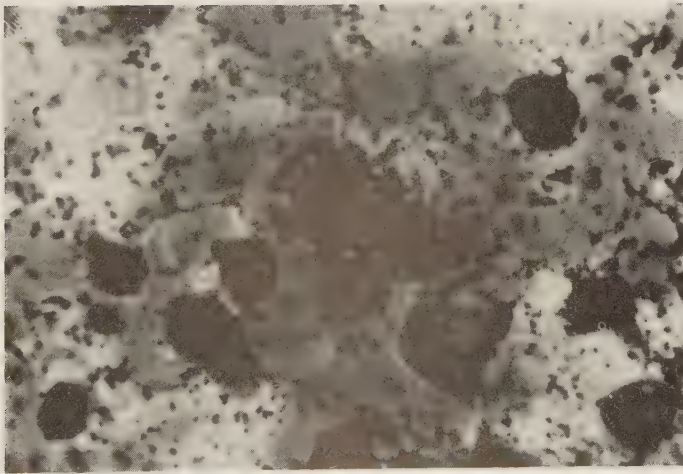


Photo 5 : Cellule de type histiocyttaire avec de très nombreuses granulations extracellulaires. Noyaux nus.

OBSERVATION N°2

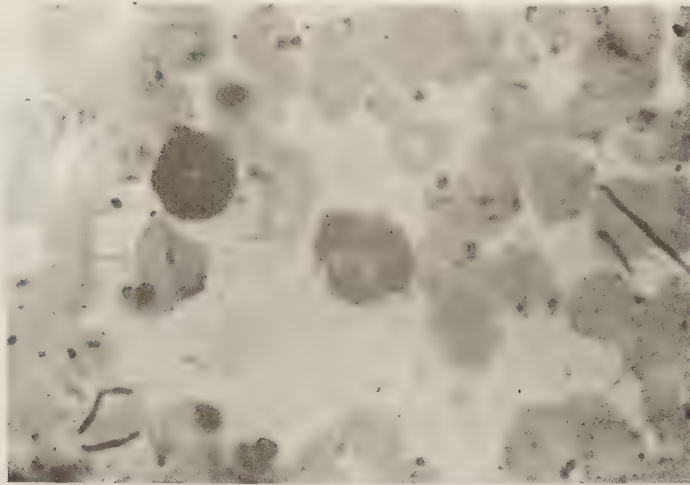


Photo 6 : Quelques granulations dans le cytoplasme du petit lymphocyte. Polynucléaire neutrophile contenant 2 à 3 granulations.

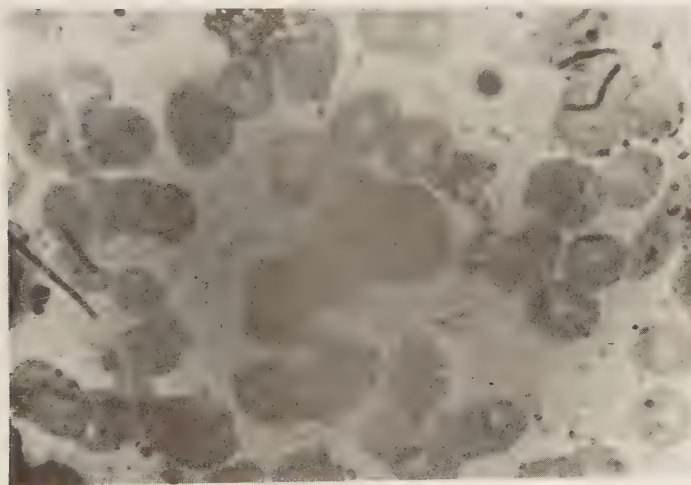


Photo 7 : Lymphocyte à granulations

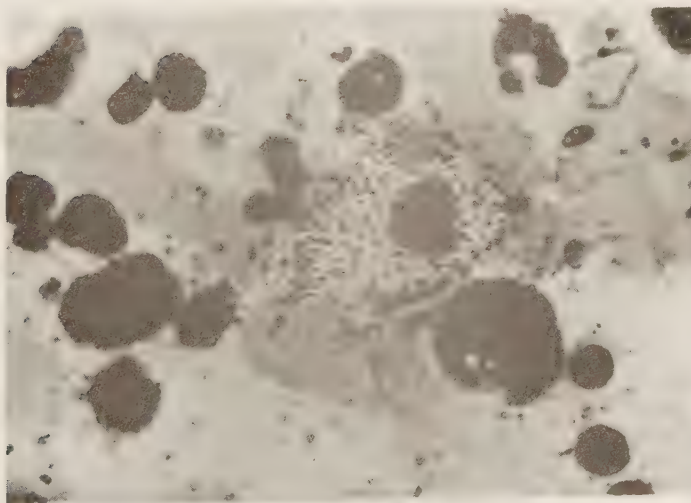


Photo 8 : Cellule de Gasser avec nombreuses granulations.

OBSERVATION N°2

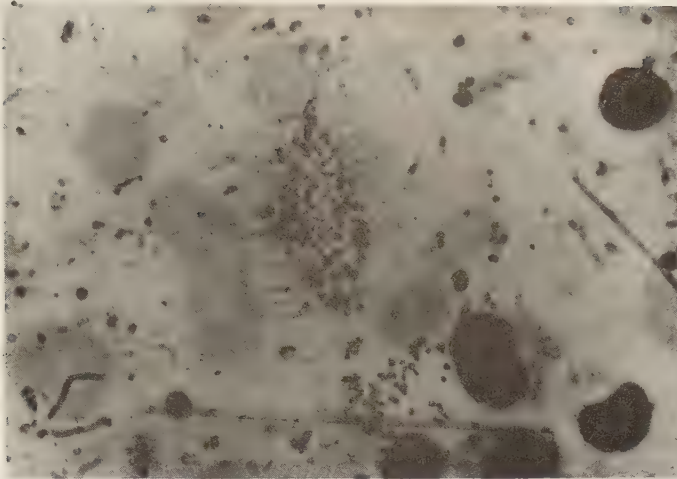


Photo 9 : Granulations groupées représentant probablement un fragment de cytoplasme de cellule de Gasser. Nombreuses granulations extracellulaires.

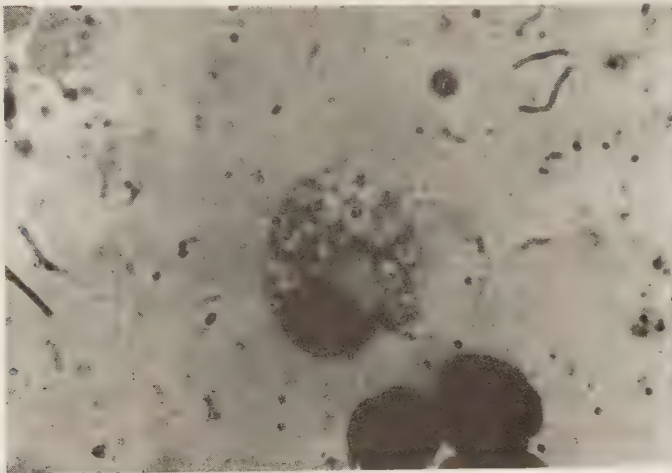


Photo 10 : Cellule de Buhot avec granulations en arceau ou punctiformes et inclusions vides.

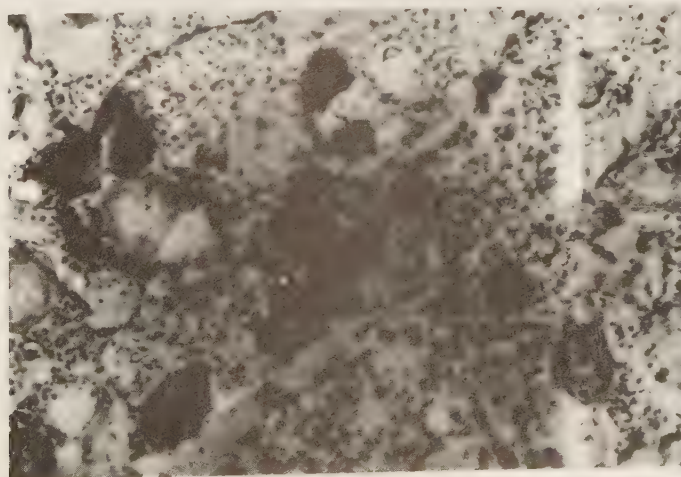


Photo 11 : Feutrage très dense de granulations avec des noyaux probablement nus.

OBSERVATION N° 3

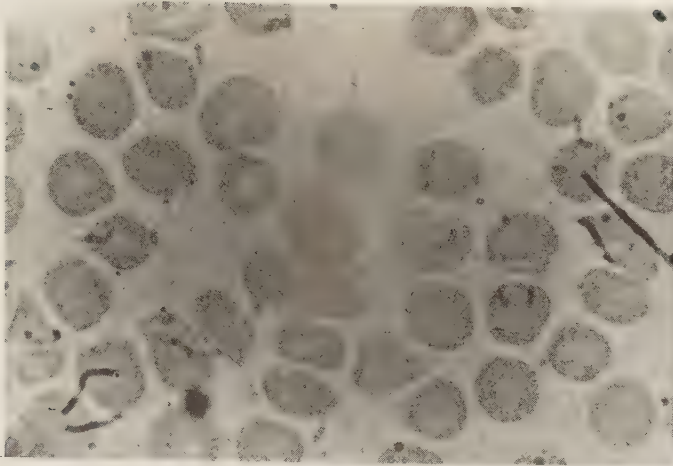


Photo 12 : Lymphocyte avec granulations (voir texte)

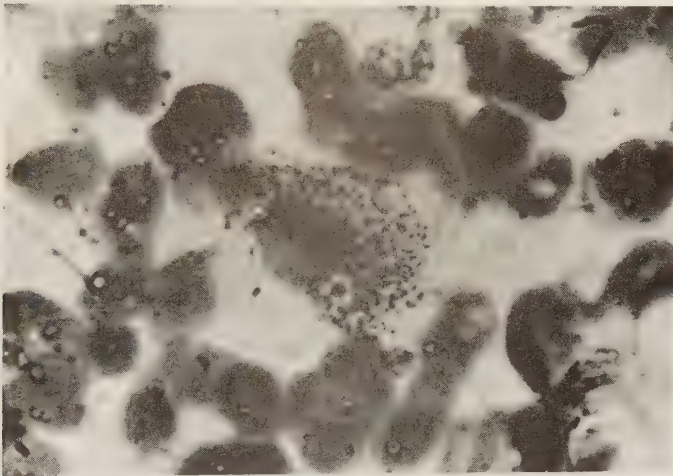


Photo 13 : Cellule de Gasser. Granulations de taille variable.

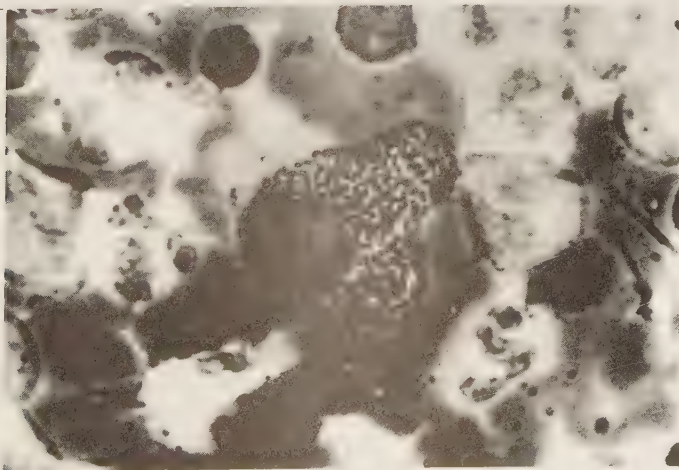


Photo 14 : Cellule de Gasser. Granulations nombreuses de taille uniforme.

OBSERVATION N° 4

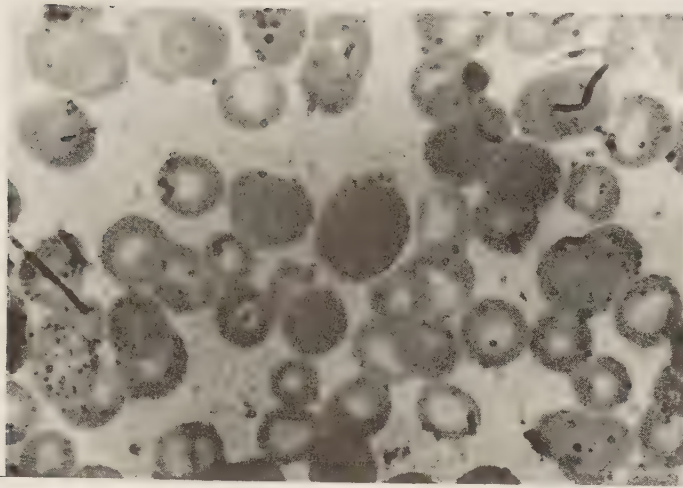


Photo 15 : Lymphocyte à granulations.

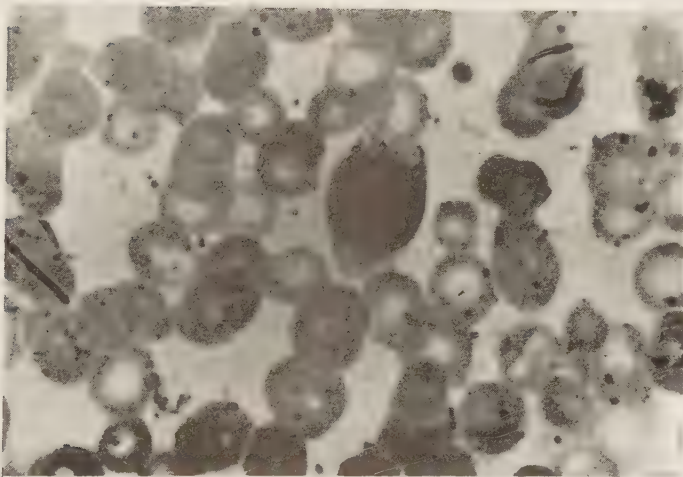


Photo 16 : Monocyte jeune avec quelques granulations de taille variable.

OBSERVATION N° 4

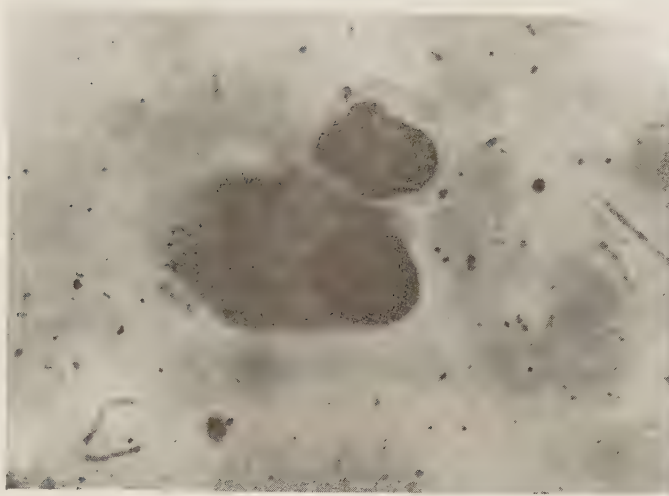


Photo n°17 : Cellule de Gasser ? (voir texte)



Photo 18 : Cellule de Gasser ? (voir texte)

OBSERVATION N°5

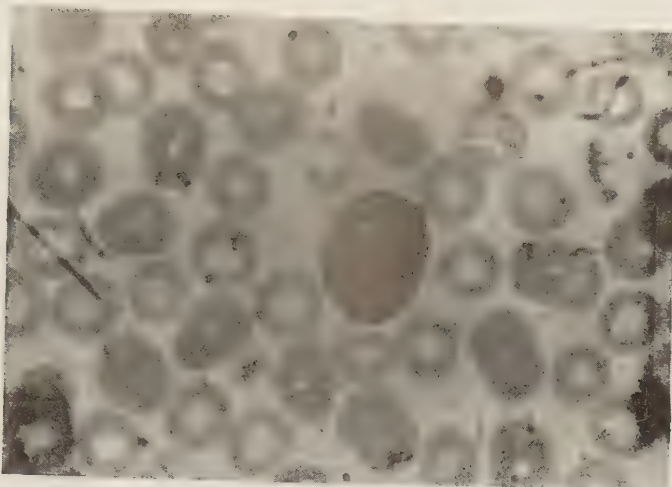


Photo 19 : Lymphocyte à granulations

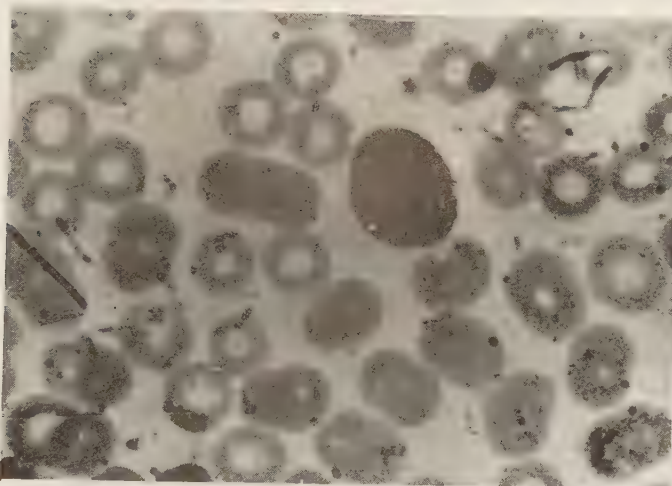


Photo 20 : Monocyte à granulations.

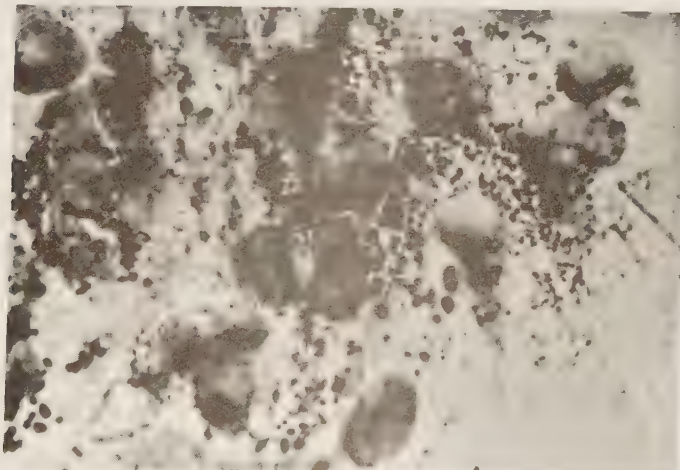


Photo 21 : Volumineuses granulations l'intra ou extra cytoplasmiques, les limites cellulaires étant mal visibles.

OBSERVATION N°6

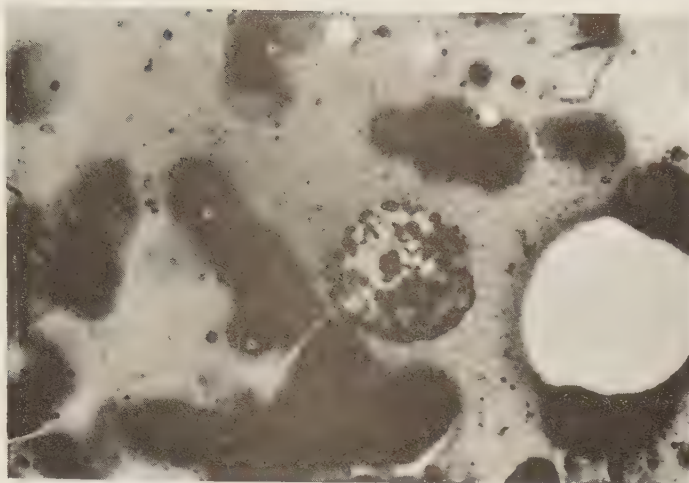


Photo 22 : Cellule de Gasser à noyau excentré

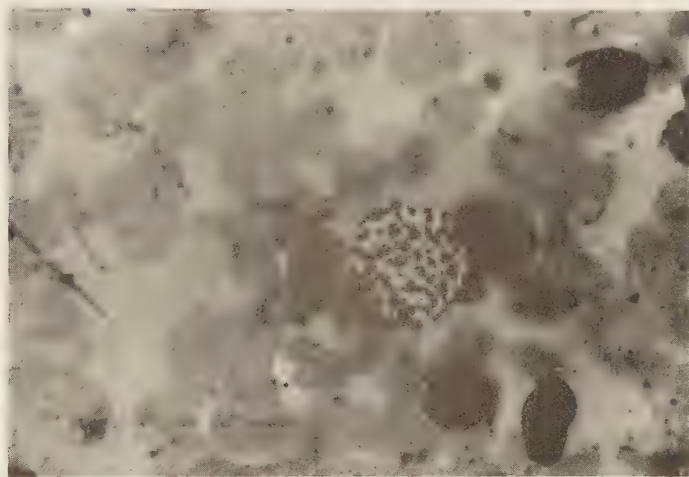


Photo 23 : **Fragment de cellule de Gasser**, les
noyaux sont en effet indépendants du
cytoplasme contenant les granulations.

CHAPITRE III

DISCUSSION

Nous nous proposons dans ce chapitre d'effectuer une revue critique des différentes anomalies cytologiques déjà décrites du sang et des organes hématopoïétiques. Nous insisterons plus particulièrement sur les images originales vues dans nos observations.

Après avoir rappelé leur description cytologique, nous tenterons d'interpréter la présence des cellules originales des observations 1 et 4, des granulations extracellulaires, et des images des étalements spléniques.

I/ Anomalie d'Alder

Dans sa description initiale qui correspond à une forme incomplète, Alder fait état de la présence de grosses granulations dans les granulocytes, apparaissant foncées, de coloration variable allant du rouge au violet.

Reilly retrouve les mêmes granulations dans les lymphocytes, mais n'apporte pas de description particulière concernant les anomalies lymphocytaires.

L'anomalie d'Alder est retrouvée dans le sang et la M.O. de sujets atteints de maladie de Hurler et de la maladie de Morquio.

II/ La cellule de "Gasser-Lymphocyte"

Elle fut décrite par Gasser puis par Mittwoch. Elle correspond à la présence de granulations intracellulaires parfois losangiques (Gillot et Coll 39) assez grosses, fortement basophiles ; elles sont incluses dans des vacuoles. Parfois, seules les vacuoles sont mises en évidence. Ces auteurs n'ont noté cette anomalie que dans les lymphocytes du sang et de la M.O. Ils ne l'ont jamais décrite dans les histiocytes de la M.O.

On peut se demander si, en ce qui concerne les lymphocytes, les deux anomalies d'Alder et de Gasser ne sont pas voisines, voire identiques, bien que les granulations d'Alder soient azurophiles sans vacuoles et les inclusions de Gasser basophiles et incluses dans des vacuoles.

Peut être l'anomalie d'Alder ne concerne-t-elle, comme dans la description initiale de l'auteur, que les granulocytes et les monocytes. Les anomalies lymphocytaires décrites ultérieurement (Reilly...)

comme appartenant à l'anomalie d'Alder, semblent identiques à l'anomalie de Gasser. Divers arguments nous autorisent à avancer cette hypothèse :

- la rareté et la pauvreté des descriptions concernant l'anomalie d'Alder touchant les lymphocytes (que ce soit dans la forme complète ou dans la forme incomplète lymphocytaire).
- le fait qu'il est possible que la présence de la vacuole souvent réduite à un mince liseré clair, n'ait pas été notée.
- la variabilité de la coloration d'une préparation à une autre ; les granulations peuvent être plus nettement basophiles dans une préparation et plutôt azurophiles dans d'autres ; d'autant plus qu'Alder lui-même parle de "granulations toxiques".

Undritz dans un ouvrage récent (Planches d'hématologie Sandoz-BALE 1972) ne distingue que les formes complètes ou incomplètes d'anomalie d'Alder. Il propose en effet la classification suivante :

1/ Anomalie d'Alder complète

Elle atteint tous les granulocytes, les monocytes, les lymphocytes et les plasmocytes.

2/ Formes incomplètes d'anomalie d'Alder

- forme incomplète, type à neutrophiles de Hottinger-Eichenberger
- forme incomplète, type à lymphocytes de Gasser
- forme incomplète, type à monocytes de Grgic-Kalafatic.

Dans cette conception Undritz inclut sous le terme d'anomalie d'Alder dans sa forme lymphocytaire, l'anomalie décrite par Gasser puis par Mittwoch. Il nous présente d'ailleurs des images identiques à celles de Mittwoch. Il s'agit d'une terminologie personnelle, car Undritz appelle anomalies

d'Alder toutes les anomalies

cytologiques du sang et des organes hématopoïétiques de la maladie de Hurler.

III / La cellule de "Gasser-Histiocyte" et les fragments de cellules de Gasser

Griffiths et Findlay (42) décrivent les inclusions de Gasser mais dans les histiocytes de la M.O. ; ce sont des granulations basophiles dans des cellules de grande taille. Lamy et Coll. (59) par la suite donnent à ces mêmes éléments le nom de cellule de Gasser, si bien que dans certaines publications ultérieures, sans descriptions cytologiques précises, ni iconographie, il n'est pas possible de savoir s'il s'agit de cellule de "Gasser-Lymphocyte" ou de cellule de "Gasser-histiocyte". Dans l'article de Gillot et Coll. (39) il s'agit de cellule de Gasser-lymphocyte.

Comme Griffiths, et Findlay et Lamy, nous pensons que ces cellules observées dans la M.O. sont des histiocytes. Ce n'est cependant pas l'avis d'Undritz (1972) qui considère que la cellule de "Gasser-histiocyte" est une forme d'anomalie d'Alder représentée par "des basophiles-tissulaires pathologiques".

Nous avons observé sur des étalements de M.O. des formations de taille inférieure à la cellule de Gasser-histiocyte (photo 9 et 23) sans noyau, mais avec des granulations sur un fond clair. Il ne peut s'agir que d'un fragment de cytoplasme de cellule de Gasser - Histiocyte.

IV / La cellule de Buhot

Elle présente un aspect cytologique bien caractéristique. De forme ovulaire, au noyau excentrique à chromatine dense, d'aspect plasmocytaire, elle contient des vacuoles riches en inclusions "extraordinaires" le plus souvent arciformes, quelquefois punctiformes, en bâtonnets ou en anneaux. Il n'est pas possible de récuser cette morphologie plasmocytaire.

S'il avait été démontré que ces inclusions sont de nature mucopolysaccharidique, on pourrait s'étonner d'en rencontrer dans les plasmocytes, dont la seule fonction est l'élaboration des immunoglobulines. Mais précisément la nature mucopolysaccharidique de ces inclusions n'a pas été mise en évidence (59).

V / Les cellules rencontrées dans les observations 1 et 4.

Nous avons observé la présence de cellules ovalaires de grande taille avec un ou deux noyaux excentriques à chromatine à mailles fines (de type réticulaire ou histiocytaire), un cytoplasme basophile et de nombreuses granulations azurophiles punctiformes ou en bâtonnets, incluses dans des vacuoles plus ou moins volumineuses.

Ces cellules ressemblent aux cellules de Buhot à cause de la forme et de la basophilie du cytoplasme ; elles en diffèrent par le noyau, le nombre, la taille et la forme des granulations. Elles ressemblent aux cellules de "Gasser-histiocyte" par l'aspect du noyau et des granulations.

Nous pouvons penser qu'il s'agit d'une forme initiale de cellule de Gasser qui, dans un stade évolutif ultérieur, se chargeant progressivement de vacuoles claires, va perdre sa basophilie cytoplasmique. Il s'agirait d'une cellule "pré-Gasser".

VI / Les granulations extracellulaires

Les premières images furent décrites par Griffiths et Findlay. La présence de ces granulations fut rattachée par Lamy à l'écrasement des cellules lors du frottis. Ces granulations sont le plus souvent punctiformes, parfois en bâtonnets. Elles sont particulièrement nombreuses dans la rate.

Leur présence peut être expliquée soit par l'écrasement lors de l'étalement, soit par une véritable sécrétion figurée dans les sinus médullaires et spléniques.

VII / Caractères particuliers des étalements de pulpe splénique.

Le fait primordial et original de ces observations réside sur la constatation d'anomalies cytologiques à l'examen des frottis de ponction de rate.

Les anomalies cytologiques retrouvent celles rencontrées au niveau médullaire chez ces deux malades. On y avait noté la présence de cellules de Gasser et de nombreuses granulations extra-cellulaires. Ces mêmes éléments sont notés au niveau splénique. Il existe donc une identité parfaite entre les niveaux médullaire et splénique. Par contre l'anomalie gassérienne est absente au niveau du sang périphérique et aucune cellule de Buhot n'a été vue dans la rate.

Cette constatation est intéressante pour de multiples raisons :

1/ elle est indiscutable quant à son interprétation cytologique, car le contexte cytologique du frottis splénique est beaucoup

plus simple à étudier que le frottis médullaire.

2/Elle traduit une atteinte viscérale particulière. L'étude histologique de divers parenchymes dans la maladie de Hurler avait montré notamment aux niveaux hépatique et cérébral l'existence de cellules au cytoplasme riche en vacuoles, l'histochimie révélant une constitution mucopolysaccharidique ou glycolipidique. Cette notion n'avait jamais été signalée pour la rate.

L'existence d'une anomalie cytologique splénique, de plus identique aux anomalies hématologiques constitue une observation originale dont nous n'avons jamais trouvé mention dans la littérature.

Nous regrettons cependant de n'avoir pu bénéficier de technique de recherche histo-chimique afin d'étudier la nature exacte des granulations pathologiques intra et extra-cellulaires vues dans la rate et de la comparer à celles trouvées sur les frottis de moelle.

3/elle introduit un critère supplémentaire appréciable dans le diagnostic cytologique de l'affection. Il est cependant difficile à propos de 2 observations d'affirmer sa certitude diagnostique.

Elle doit conduire à faire pratiquer d'une façon systématique chez tout malade présentant des signes évocateurs d'une maladie de Hurler avec splénomégalie, une ponction splénique à l'aiguille.

Il nous paraît difficile, de par l'absence d'arguments histo-chimiques, d'interpréter la présence de ces anomalies, de leur trouver une signification commune. Les tenants d'une conception uniciste, tel

Undritz, ne voient dans ces différentes cellules qu'une expression variée d'une seule anomalie. Si l'on peut admettre aisément que les cellules de Gasser dans leurs deux types lymphocytaires et histiocytaires, comme la cellule "pré-Gasser", présentent une analogie certaine, il nous semble que la cellule de Buhot et l'anomalie d'Alder granulocytaire sont, au moins morphologiquement, bien distinctes des précédentes anomalies.

CONCLUSIONS

I / Nous avons rappelé dans une première partie, les données générales des mucopolysaccharidoses, en introduisant la classification admise actuellement.

Nous avons précisé les signes cliniques, radiologiques et biochimiques de la maladie de Hurler.

II / Dans une seconde partie, nous avons voulu individualiser les types d'anomalies hématologiques. Les données de la littérature et l'iconographie présentée nous permettent de distinguer trois anomalies :

- anomalie d'Alder (sang et M.O.)
- anomalie de Gasser (sang et M.O.) dont on peut différencier :
 - . la cellule de Gasser-lymphocyte et
 - . la cellule de Gasser-histiocyte.
- cellule de Buhot (M.O.)

Nous en avons précisé leur fréquence et leur répartition dans la maladie de Hurler et dans les autres mucopolysaccharidoses, et tenté d'établir les corrélations hémato-cliniques malgré l'ambiguïté des descriptions rapportées dans la littérature.

III / Nous avons rapporté nos 6 observations de maladie de Hurler dont 2 seulement comportent des données cliniques et paracliniques complètes.

Nous avons retrouvé l'ensemble des cellules pathologiques déjà décrites : anomalie d'Alder, cellules de Gasser et de Buhot.

Nous avons d'autre part été frappé par l'abondance des granulations extracellulaires.

Nous avons rencontré à deux reprises des cellules originales représentant probablement une forme initiale de cellule de Gasser dans son type histiocytaire.

Nous avons relevé dans la pulpe splénique l'existence d'anomalies identiques aux anomalies médullaires : cellules de Gasser et un feutrage très riche de granulations extracellulaires.

IV / L'étude des données de la littérature et l'examen des lames de nos 6 observations nous permettent de proposer la classification suivante des anomalies hématologiques :

- Anomalie d'Alder (sang et M. O.)

Elle touche les granulocytes et les monocytes (?)

- Cellule de "Gasser-lymphocyte". (sang et M. O.)

Elle correspond à la cellule décrite par Gasser puis par Mittwoch et sans doute à l'anomalie d'Alder lymphocytaire.

- Cellule de "Gasser-histiocyte". (M. O.)

Elle n'intéresse que la moelle osseuse et correspond à la cellule décrite par Griffiths et Findlay.

- Cellule de Buhot. (M. O.)

Sa description cytologique est celle initiale de Royer.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALDER A.

Über Konstitutionnelle Bedingte Granulationsveränderungen
der leucocyten.

Dtsch. Arch. Klin. Med. 1938, 183, 372-378.

2 - ALDER A.

Konstitutionnelle Bedingte Granulationsveränderungen der
Leucocyten und Knochenveränderungen.

Schweiz Med. Wschr. 1950, 80, 1096-1097.

3 - ASTALDI G. et STROSSI E.

Histochemische Untersuchungen an den Leukoblasten und
Leucocyten der Konstitutionnellen Alderschen Anomalie.

Schweiz Med. Wschr. 1958, 41, 991.

4 - ASTA NIÈRE C.

Contribution à l'étude de la maladie de Hurler - A propos d'un
cas avec survie prolongée.

Thèse Bordeaux 1967.

5 - BEARN A. G.

Symposium sur les mucopolysaccharides.

Am. J. Med. 1969, 47, 661-663.

6 - BERNARD J. BESSIS M. SELIGMAN M. CHASSIGNEUX J. et CH OME J.

Un cas de maladie de Chediak-Steinbrinck-Higashi.

Presse Med. 1960, 68, 563-566.

7 - BESSIS M.

Les cellules du sang normal et pathologie.

Masson Paris 1972.

III

- 8 - BESSIS M. BERNARD J. et SELIGMAN M.
Etude cytologique d'un cas de maladie de Chediak.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1961, 1, 422-440.
- 9 - BOGAERT Yon
Le Gargoylisme.
Rev. Med. de Liège, 1962, 17, 309-319.
- 10 - BRANTE G.
Gargoylism : a mucopolysaccharidosis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1952, 4, 43.
- 11 - BRAY B.
Modifications morphologiques des leucocytes dans deux affections
caractérisées par des malformations.
Ouest Med. 1969, 22, 788-792.
- 12 - BRUGSCH H.
Die Reillysche Granulationsanomalie der Leukocyten bei familiar
dyskostotischen Zwerywuchs, Typ Pfaundler-Hurler.
Vehr. dtsch. Ges. Inn. Med. 1949, 4, 1.
- 13 - BURDEA M. RUSU I. BRATIANU A. et MAROTEAUX P.
La maladie de Sanfilippo, mucopolysaccharidose de type III.
Ann. Pediat. 1972, 19, 247-251.
- 14 - CAP J.
Granulationsanomalie der leucocyten nach Alder-Reilly bei
Gargoylismus.
Bratislavske Lekarske Disty., 1958, 1, 360.
- 15 - CARTER C. H., WAN A. T. et CARPENTIER D. G.
Les tests utilisés couramment dans le dépistage du syndrome de Hurler
J. Pédiat. 1968, 73, 217-221.

16 - CHAIMBAULT A. L.

Contribution à l'étude du gargoylisme.

Thèse Paris 1959.

17 - CHAPUIS - PERRIN F.

Les anomalies hématologiques de la maladie de Hurler ou gargoylisme.

Thèse Paris 1961.

18 - CHEDIAK M.

Nouvelle anomalie leucocytaire de caractère constitutionnel et familial.

Rev. Hémat. 1952, 7, 362.

19 - CHRISTIAENS L. WALBAUM R. FARRIAUX JP et CUVELIER R.

Maladie de Hurler chez un nourrisson. Etude cytologique et biochimique.

Pediat. , 1964, 19, 231-237.

20 - CLEMENT R

Syndrome Morquio-Ullrich. Maladie familiale du métabolisme des mucopolysaccharides.

Press. Med. 1964, 72, 3107-3108.

21 - COLLIPP P.J. REZYANI I. SRANGER J. W. et HORTON W. A.

Une nouvelle monopolysaccharidose.

J. Pediat. 1972, 78, 365-367.

22 - Congrès des Pédiatres de langue française (20°)

Nancy 14-15-16 sept. 1965. Les maladies humaines par aberrations chromosomiques.

23 - DANES R. S. et GROSSMAN M.

Etudes, en culture de fibroblastes cutanés, de dysplasies osseuses, y compris le syndrome de Morquio.

Am. J. Med. 1969, 47, 708-720.

24 - DARROT J.

Contribution à l'étude des mucopolysaccharidoses. A propos d'un cas.

Thèse Paris 1969.

25 - DAWSON I. M. P.

The histology and histochemistry of gargoylism.

J. Path. Bact., 1954, 67, 587-604.

26 - DIEBOLD N. (née DEBRAY).

A propos de 2 cas familiaux d'un syndrome voisin de la maladie de Hurler, rappel de la classification actuelle des mucopolysaccharidoses. Thèse Paris 1966.

27 - DORFMAN A et MATALON R.

Syndromes de Hurler et de Hunter.

Am. J. Med., 1969, 47, 691-707.

28 - DORFMAN A et LORINCZ A. E.

Occurrence of urinary mucopolysaccharides in the Hurler Syndrom.

Proc. nat. Acad. Sci. (Wash., 1957, 43, 443.

29 - DORFMAN A.

Bases moléculaires des mucopolysaccharidoses.

Etat actuel des connaissances.

Triangle., 1972, 12, 271-281.

30 - DOUBLET L.

Contribution à l'étude du gargoylisme. A propos de 3 cas.
Thèse Alger 1962.

31 - DUQUENNOY - VANHEUVERSWYN Ch.

Le gargoylisme chez l'enfant.
Thèse Lille 1964.

32 - DUSTIN P.

Leçons d'anatomie pathologique générale.
Maloine Paris 1969.

33 FANCONI G.

Discussion de l'article de Alder.
Schweiz. Med. Wschr. . 1950, 80, 1097.

34 - FRICKER - ALDER H.

Die Aldersche Granulationsanomalie. Nachuntersuchungen
der erstbeschriebenen Falles, und Überblick über der hentigen
Stand der Kenntnisse.
Schweiz. Med. Wschr., 1958, 88, 989.

35 - GAJDOS A.

Les lysosomes.
Presse Med. 1966, 74, 923-981.

36 - GASSER C.

Discussion (In Alder A.)
Konstitutionelle Bedingte Granulationsveränderungen der Leuco-
cyten und Knochenveränderungen.
Schweiz. Med. Wschr. 1950, 80, 1097.

- 37 - GAYLER B. W. et FRIED M.

Le nombre et la morphologie des chromosomes dans le syndrome de Hurler.

Am. J. Clin. Path. 1962, 38, 557-564.

- 38 - GIGONNET J. M. et JUIF J. G.

Le diagnostic des sphingolipidoses du jeune enfant.

Méthodes actuelles et perspectives d'avenir.

Presse Med., 1970, 78, 2249-2253.

- 39 - GILLOT F., BUREAU O, BODIN G. LEVILLAIN J.C. et SENELAR R.

A propos des altérations hématologiques de la maladie de Hurler.

Ouest. Med. 1967, 20, 1358-1361.

- 40 - GRENET P, LESTRADET H., DUGAS M. SARRUT S., BADOUAL J.

et ALIBERT L.

Mucopolysaccharidose avec élimination d'héparitine-sulfate (oligophrénie polydystrophique).

Presse Med., 1966, 74, 2863-2868.

- 41 - GRGIC Z Von et KALAFATIC Z.

Drei Fälle von inkompletter Alder-Anomalie. Schweiz. Med.

1958, 88, 994.

- 42 - GRIFFITHS J. B. et FINDLAY M.

Gargoylism : clinical, radiological and haematological features in twoliblings.

Arch. Dis. Child., 1958, 33, 229.

- 43 - HALB A. V.

La maladie de Hurler.

Thèse Strasbourg 1954.

- 44 - HANNI-FRICKER et ALDER A.

Die Aldersche Granulationsanomalie.

Schw. Med. Wsch. 1959, 88, 989-991.

- 45 - HAGASHI O.

Congenital gigantism of peroxydase granules.

Tahoki .J. of Exp. Med., 1954, 59, 315.

- 46 - HUNTER Ch.

A rare disease in two brothers.

Proc. Roy. Soc. Med., 1917, 10, 104.

- 47 - HURLER G.

Über einem typ multipler Abartungen vorwiegend am Skelettsystem.

Z. Kinderheilk. 1919, 24, 606.

- 48 - JORDANS G. H. W.

Hereditary granulation anomaly of the leucocyten (Alder)

Acta. Med. Scand. 1947, 129, 348-357;

- 49 - JULIEN-MARIE, MARCHAN L. BOREL J., LAROCHE J. et

FONCIN J. F.

Considérations anatomocliniques sur la polydystrophie de Hurler (gargoylisme). A propos d'un cas.

L'encéphale, 44, 201-229.

- 50 - JUSTIN-BESANCON L. LAMOTTE M. GRIVAUX M., LAMOTTE-

BARILLON S. DELAVIERRE Ph. KOURILSKY F et BINET JL.

L'anomalie de Alder. (à propos d'un cas).

Sem. hôp. Paris, 1962, 38, 3787-3812.

- 51 - KAMMERER Th. MATHIS M. et WACKENHEIM A.

A propos d'une forme incomplète de gargoylisme. intérêt de la ponction biopsie du foie.

Presse Med. 1955, 63, 1386.-1389.

- 52 - KAPLAN D.

Classification des mucopolysaccharidoses d'après le type de mucopolysaccharidie.

Am. J. Med. 1969, 47, 721-729.

- 53 - KOLODZIEJSKA H. MASHERSKI T et REDLICH.

Importance de certains examens supplémentaires dans le diagnostic de formes atypiques de gargoylisme.

Agg. Pediat. 1964, 15, 169-188.

- 54 - KOSENOW W et WIEDEMAN H. R.

Cytotogische Untersuchungen über die Alder's Anomalie der Leukocyten.

Z. Kinderheilk, 1955, 76, 4-26.

- 55 - LAGUNOFF D. ROSS R. et BENDITT E. P.

Histochemical and electron microscopic study in a case of Hurler's disease.

Am. J. Path., 1962, 41, 273.

- 56 - LAMBIN P et PEETERS R.

Anomalie constitutionnelle des granulations leucocytaires.

Le Sang. 1949, 20, 481.

- 57 - LAMY M. BADER J. P. et MAROTEAUX P.

La maladie de Hurler. Gargoylisme, dysostosis multiplex.

Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 1735-1746.

58 - LAMY M.

Etude sur le gargoylisme.

Journées Pédiatriques. 1959, Paris, 273-277.

59 - LAMY M, ROYER P. et NEZELOF C.

Présence d'inclusions cellulaires dans la moelle de
sujets atteints de gargoylisme.

Presse. Med., 1959, 67, 1058-1059.

60 - LANGER L.O., KRONENBERG R.S. et GORLIN R.J.

A case stimulating Hurler syndrome of unusual longevity
without abnormal mucopolysacchariduria : A proposed clas-
sification of the various formes of the syndrome and simuler
diseases.

Am. J. Med. 1966, 40, 448.

61 - LEITNER S. T. J.

Panmyelopathie beider Aldersanomalie.

Schweiz. Med. Wschr., 1951, 81, 1256-1257.

62 - LE MENESTREL H.

A propos d'un cas de grossesse chez une femme atteinte d'une
forme tardive d'Hurler.

Thèse Paris 1968.

63 - LE MONNIER de GOVILLE I. V. L. E.

Contribution à l'étude de la maladie de Morquio et de la maladie
de Hurler. A propos d'une observation.

Thèse Paris 1959.

64 - LINDSAY S. REILLY W.A. GOTHAM T.J. et SKAKEN R.

Gargoylism. Study of pathologic lesions and clinical review of 12 cases

Amer. J. Dis. Child., 1948, 76, 239-306.

58 - LAMY M.

Etude sur le gargotisme.

59 - LAMY M., GOYER P. et MEZEL C.

Présence d'inclusions collaires dans la moelle de
sujets atteints de gargotisme.
Presse. Med., 1956, 67, 1058-1059.

60 - LANGE L.O., KRONENBERG R.S. et GOLIN R.J.

A case stimulating Barber's syndrome of unusual frequency
without abnormal mucopolysacchariduria: A proposed clas-
sification of the various forms of the syndrome and similar

Ann. J. Med., 1960, 40, 418.

61 - LEITNER S.T.

Panniculopathie border. Aldersanomale.
Schoenl. Med. Wochn., 1951, 81, 1866-1877.

A propos d'un cas de grossesse chez une femme atteinte d'une

62 - LE MONTEUR de GOVILLE A.D.

Contribution à l'étude de la maladie de Morquio et de la maladie
de Hurler. A propos d'une observation.

63 - LEONARD S., SCHULTZ W.A., GOTHAM T.J. et SKARSEN R.

Gargotisme. Study of pathologic lesions and clinical review of 12

65 - LYON G. , RASEMBERG S. et THIEFFRY St.

Une forme rare de mucopolysaccharidose chez l'enfant,
à rapprocher du "Hurler tardif" et du "syndrome de Scheie".
Arch. franç. Pédiat. 1971, 28, 83-94.

66 - MAC KUSIK V. A.

Genetic factors in diseases of connective tissue. A survey
of the present state of Knowledge.
Am. J. Med., 1959, 2, 283.

67 - MAC KUSIK V. A.

Nosology of mucopolysaccharidoses.
Am. J. Med., 1969, 47, 730-747.

68 - MAC KUSIK V. A. , RODNEY HOWELL R. , NEUFELD E. F. et
STEVENSON R. E. HUSSELS I. E.

Allelism, non allelism, and genetic compounds among the
mucopolysaccharidoses.
Lancet, 1972, 993-996. and genetic compounds of

69 - MANLEY G. et HAWKSWORTH J.

Diagnostic du syndrome de Hurler au laboratoire d'hôpital
et détermination de son type génétique.
Arch. Dis. Childh. 1966, 41, 91-96.

70 - MARIE J. LEVEQUE B. MASSIN J. P. et CHAPUIS-PERRIN F.

Maladie de Hurler avec présence de granulations de Alder
dans les leucocytes.
Sem. Hôp. Paris 1961, 89, 495-503.

71 - MAROTEAUX P.

Les mucopolysaccharidoses.
Med. Infant. 1967, 10, 759-797.

72 - MAROTEAUX P.

La maladie de Hurler. La maladie de Morquio. Maladies osseuses constitutionnelles. Monographies du collège des hôpitaux de Paris. 1966, 25-32.

73 - MAROTEAUX P.

Le diagnostic de la maladie de Hurler au laboratoire.
Ann. Genet., 1966, 2, 42.

74 - MAROTEAUX P. et LAMY M.

Opacités cornéennes et troubles métaboliques dans la maladie de Morquio.
Rev. Franç. Etudes. Clin. Biol., 1961, 6, 481.

75 - MAROTEAUX P. et LAMY M.

La pseudo-polydystrophie de Hurler.
Presse. Med., 1966, 74, 2889-2892.

76 - MATSANIOTIS N., KATTAMIS C, LEHMAN H. et ORRELL D.H.

Urinary excretion of acid mucopolysaccharid in Sibs with Morquio's syndrome and Reilly's granules in leucocytes.
Arch. Dis. Child., 1967, 42, 652-653.

77 - MAURY C. et SOLDATI M.

Les caractéristiques cytochimiques des granulations cellulaires de Alder. Définition de la dysostose enchondrale multiple en tant que polysaccharidose.
Schweiz. Med. Wschr. 1958, 41, 992-994.

78 - MEYER K.

Biochimie et biologie des mucopolysides.
Am. J. Med., 1969, 47, 664-672.

79 - MICHOT P.

Le gargoylisme.

Thèse Paris, 1965.

80 - MITTWOCH U.

Abnormal lymphocytes in gargoylism.

Brit. J. Haemat., 1959, 5, 365-368.

81 - MITTWOCH U.

Inclusions of mucopolysaccharides in the lymphocytes of patients with gargoylism.

Nature., 1961, 191, 1315-1316.

82 - MITTWOCH U.

Cytological and biochemical studies on gargoylism.

Ann. Hum. gen., 1962, 25, 424.

83 - MONTIS de G, GARNIER P., THOMASSIN N., JOB J.C. et
ROSSIER A.

La mucolipidose, type II (maladie des cellules à inclusions).
Etude d'un cas et revue de la littérature.

Ann. Pédiat., 1972, 19, 369-379.

84 - MUIR H., MITTWOCH U. et BITTER T.

The diagnostic value of isolated urinary mucopolysaccharides
and of lymphocytes inclusions in gargoylism.

Arch. Dis. Childh., 1963, 38, 356-363.

85 - MUIR H.

Structure et métabolisme des mucopolysides.

Am. J. Med., 1969, 47, 673-690.

- 86 - NEUFELD E. F. et FRATANTONI J. C.

Inborn errors of mucopolysaccharide metabolism.
Science, 1970, 169-171.

- 87 - PEARSON H. A. et LORINCZ A. E.

A characteristic bone marrow finding in the Hurler syndrom.
Pediatrics., 1964, 34, 280.

- 88 - PHILIPPART M.

Le gargoylisme.
Congrès européen sur les maladies nutritionnelles et dysmétaboliques.
Vittel. Juin 1966.

- 89 - POULET J.

Maladie de Hurler authentique avec intelligence normale chez un adulte et ses deux germains.
Ste. Hop. Paris., 119, 1968, n° 5, 457-473.

- 90 - QUATTRIN N.

Une nouvelle maladie de thésaurisation : la mucopolysaccharidose génotypique dyshématopoïétique.
Minerva. Pediat., 1971, 23, 672-686.

- 91 - RAMPINI S. et ADAUK W.

Hamatologische Befunde bei Patientia mit gargoylism und heterozygoten genträgern.
Helvet. Perediat. Acta., 1964, 19, 101-111.

- 92 - RAMPINI S.

Le syndrome de Sanfilippo (polydystrophie, oligophrénie, mucopolysaccharidose HS).
Révision de la littérature et présentation de 8 cas.
Helvet. Pérediat. Acta., 1969, 24, 55-91.

93 - REILLY W. A.

The granules in the leucocytes in gargoylism.

Am. J. Dis. Child., 1941, 62, 489-491.

94 - ROBINS M. M., STEVENS H. F. et LINKER A.

Maladie de Morquio. Anomalie de métabolisme des mucopolysaccharides.

The journal of Pediatrics., 1963, 62, 881-889.

95 - ROSSIGNOL Cl.

A propos de 10 cas de maladie de Hurler.

Thèse Paris 1961.

96 - ROYER P.

La cellule de Buhot et le diagnostic de Gargoylisme.

Sang., 1959, 30, 37.

97 - SAGNET H., MORINEAUD J. P., REVIL H., THOMAS J. et
MAFART Y.

A propos d'une observation de maladie de Hurler chez un enfant vietnamien.

Commentaires sur les mucopolysaccharidoses.

Ann. Pédiat., 1968, 15, 136-140.

98 - SANFILIPPO S. J., YUNIS J. et WORTHEN H. E.

An unusual storage disease resembling the Hunter Hurler syndrome.

Amer. J. Dis. Child., 1962, 104, 553.

99 - SARROUY Ch, FAROUZ S, ROCHE M. T., SABATINI R., VAILLAUD
J. C. et REVOL A.

A propos d'une nouvelle observation de Maladie de Hurler.

Presse. Med., 1965, 73, 3219-3222.

- 100 - SHEIE H. G. et HAMBRICK G. W.

Le gargoylisme, une forme fruste de la maladie de Hurler.
Am. J. Opht., 1962, 53, 753-769.

- 101 - STEINBRICK W.

Über eine neue Granulationsanomalie der Leukocyten.
Dtsch. Arch. Klin. Med., 1948, 193, 577.

- 102 - ULLRICH D. et WIEDEMAN H. R.

Zur Frage der Konstitutionnellen Granulationsanomalie der
Leukocyten in ihrer Beziehung zu enchondrales Dysostosen.
Klin. Wschr., 1953, 31, 107.

- 103 - UNDRITZ E.

Blut Varietäten und Vererbung.
Verh. Dtsch. Ges. für. inn. Med. Congress.,
1938, 50, 307-309.

- 104 - UNDRITZ E.

Les malformations héréditaires des éléments figurés du sang.
Sang., 1954, 25, 291-324.

- 105 - WOLF M. G.

Zur Frage der Alderanomalie der Leukocyten.
Z. Kinderheilk., 1954, 75, 27-36.

- 106 - ZELSON et DEBAKAN.

Biological behaviour of lymphocytes in Hunter Hurler's disease.
Arch. Neurol. (Chic). 1969, 20, 358-361.

